

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ФГУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ  
ИМ. АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ

ГОУ ВПО РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ РОСЗДРАВА



***Протокол ведения  
недоношенных детей  
с гемодинамически значимым  
функционирующим  
артериальным протоком***

Под редакцией  
академика РАМН Н.Н. Володина, профессора Е.Н. Байбарinou

Москва, 2010

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ФГУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ  
ИМ. АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ

ГОУ ВПО РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ РОСЗДРАВА

*Утверждено Исполнительным комитетом РАСПМ  
3 ноября 2009 года*

*Протокол ведения  
недоношенных детей  
с гемодинамически значимым  
функционирующим  
артериальным протоком*

**Под редакцией:**

академика РАМН Н.Н. Володина, профессора Е.Н. Байбариной  
Москва, 2009

**Авторский коллектив:**

Д.Н. Дегтярёв, Д.С. Крючко, А.Г. Антонов, В.А. Гребенников, А.В. Мостовой

**Авторы выражают искреннюю благодарность за комментарии, поддержку,  
советы в процессе создания протокола:**

Е.Н. Балашовой, М.Р. Баяндиной, Е.А. Зубаревой, О.В. Ионову, А.А. Ленюшкиной,  
М.Е. Пруткину, Е.В. Феохтистовой

# Содержание

Предисловие .....	4
Вопросы терминологии.....	5
Направление шунтирования крови	
Формулировка диагноза	
Анатомия и физиология ОАП .....	7
Артериальный проток в составе кровообращения плода	
Физиология артериального протока после рождения	
Клинические последствия ФАП .....	10
Патогенетическая взаимосвязь между ГЗ ФАП и отдельными патологическими состояниями недоношенных детей	
Частота ГЗ ФАП у недоношенных новорождённых.....	12
Факторы, способствующие развитию ГЗ ФАП	
Диагностика ГЗ ФАП .....	13
Клинические признаки	
Рентгенологические признаки	
Эхокардиографические признаки	
Признаки гемодинамической значимости ФАП	
Профилактика и лечение недоношенных детей с ГЗ ФАП .....	16
Профилактика	
Особенности ведения новорождённых с ГЗ ФАП	
Медикаментозная терапия ГЗ ФАП .....	18
Показания к применению препарата Педеа®	
Дозы и курс лечения препаратом Педеа®	
Хирургическая коррекция ФАП .....	21
Показания к хирургической коррекции ФАП у недоношенных детей	
Противопоказания к хирургической коррекции ОАП	
Необходимые условия для проведения операции	
Подготовка к операции	
Особенности анестезиологического пособия	
Описанные интраоперационные осложнения	
Послеоперационное ведение	
Послеоперационное обезболивание	
Послеоперационные осложнения	
Приложение.....	25

## Предисловие

Основой дальнейшего снижения перинатальной и младенческой смертности является совершенствование методов выхаживания детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ). Внедрение современных перинатальных технологий, широкое использование методов интенсивной терапии в лечении недоношенных новорождённых привело к существенному увеличению выживаемости данной категории детей. По мере снижения неонатальной смертности детей ОНМТ и ЭНМТ, всё большее влияние на прогноз жизни и здоровья таких детей стали оказывать гемодинамические нарушения, обусловленные функционирующим артериальным протоком (ФАП).

Несмотря на то, что более 20 лет назад была показана высокая клиническая эффективность медикаментозного закрытия ФАП ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ), до недавнего времени не было разрешения Фармкомитета РФ на использование у недоношенных детей препаратов этой группы. По этой причине основным методом лечения являлось хирургическое вмешательство: лигирование или клипирование боталлова протока. В то же время доступность кардиохирургического лечения для родившихся детей с ОНМТ и ЭНМТ в первые недели жизни в большинстве регионов России существенно ограничена. В результате большое количество новорождённых с гемодинамически значимым ФАП лечатся консервативно, что существенно удлинняет сроки их пребывания в отделениях интенсивной терапии.

В настоящее время в стране отсутствуют единые подходы к диагностике и фармакологическому лечению функционирующего артериального протока у недоношенных детей, не определены оптимальные сроки для хирургического лечения. После регистрации в октябре 2008 года Фармкомитетом РФ препарата водорастворимого ибупрофена Педеа®, предназначенного для внутривенных инъекций, у врачей-неонатологов появилась возможность медикаментозного закрытия ГЗ ФАП.

Всё вышеизложенное требует пересмотра устаревших подходов к тактике ведения недоношенных с ГЗ ФАП и является основанием для написания проекта данных методических рекомендаций. Важно отметить, что предлагаемые ниже клинико-диагностические и терапевтические подходы применимы только к недоношен-

ным детям первых недель жизни, не имеющим структурной патологии сердечно-сосудистой системы. Они не затрагивают случаев постнатальной дизадаптации сердечно-сосудистой системы у доношенных новорождённых, а также тактики ведения детей с ВПС.

*Редакторы  
Президент РАСПМ, академик РАМН, профессор Н.Н. Володин,  
Заместитель директора ФГУ «НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова»  
Минздравсоцразвития России, профессор Е.Н. Байбарина*

## Вопросы терминологии

В отечественной медицинской литературе термины открытый боталлов проток (БП), открытый артериальный проток (ОАП), функционирующий артериальный проток (ФАП) нередко используются как синонимы. В зависимости от степени недоношенности ребёнка, длительности функционирования протока, направления и степени шунтирования крови, открытый (функционирующий) артериальный проток в одних случаях может рассматриваться как вариант нормы, в других – как патологическое состояние, требующее неотложного лечения.

Длительно (в течение нескольких недель) функционирующий артериальный проток у недоношенных детей, как правило, является признаком морфофункциональной незрелости сердечно-сосудистой системы. Случаи, при которых его функционирование сопровождается значительными (регистрируемыми при помощи клинико-инструментальных методов) нарушениями центральной и региональной гемодинамики принято обозначать термином **гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток** (ГЗ ФАП). У доношенных детей длительно функционирующий артериальный проток в подавляющем большинстве случаев является признаком ВПС. Во избежание терминологической путаницы, у доношенных предпочтительнее вместо термина ФАП использовать термин открытый артериальный проток (ОАП).

## Направление шунтирования крови

Вопрос о направлении тока крови по артериальному протоку является основополагающим для определения клинической значимости шунта. У большинства

недоношенных системное артериальное давление значительно превышает давление в лёгочной артерии. Следствием этого является лево-правое шунтирование крови. Даже если отмечается двунаправленное шунтирование крови, лево-правое шунтирование регистрируется в 75% сердечных циклов. Право-левый шунт крови отмечается всего у нескольких процентов недоношенных детей.

Шунтирование крови справа налево – из лёгочной артерии в нисходящую аорту – является, как правило, следствием другого патологического состояния – персистирующей лёгочной гипертензии или синдрома персистирующих фетальных коммуникаций.

В то же время, согласно существующей международной классификации болезней (10-й пересмотр), для обозначения патогенетически разных состояний «задержка закрытия артериального протока у новорождённого» и «стойкое фетальное кровообращение у новорождённого» используется один код – P29.3. (раздел «Отдельные состояния перинатального периода»). Для обозначения персистирующего артериального протока или врождённой аномалии развития используется код Q25.0 (раздел «Врождённые аномалии [пороки развития] крупных артерий»).

С целью оптимизации формулировки диагноза в соответствии с правилами МКБ 10, касающимися модификации специального перечня для статистической разработки данных о заболеваемости в соответствии с национальными требованиями (том 2, пункт 5.5.2), рекомендуется расширение перечня до трёхзначного уровня.

### Формулировка диагноза

- Задержка закрытия артериального протока у новорождённого – **код P 29.3.1**  
*Шунтирование слева направо*
- Стойкое фетальное кровообращение у новорождённого – **код P 29.3.2**  
*Шунтирование справа налево*

## Анатомия и физиология ОАП

### Артериальный проток в составе кровообращения плода

Артериальный проток – сосуд, соединяющий левую лёгочную артерию и нисходящий отдел аорты. Функционирование артериального протока является основным компонентом фетального кровообращения. Большая часть крови, поступившей в правое предсердие из нижней полой вены, поступает через овальное окно в левое предсердие, левый желудочек и аорту. Оставшаяся часть крови смешивается с кровью из верхней полой вены и поступает в правый желудочек, а оттуда в лёгочный ствол. Небольшая часть этой крови (не более 8–10%) поступает в нефункционирующие лёгкие, остальная – в артериальный проток и нисходящую аорту ниже отхождения сосудов, идущих к головному мозгу. Высокое лёгочное сосудистое сопротивление (из-за спазма лёгочных артериол) и низкое сопротивление сосудов плаценты поддерживает направление тока крови преимущественно справа налево через артериальный проток и обратно к плаценте.

Открытым артериальный проток у плода остается благодаря высокому уровню циркулирующих простагландинов, в том числе вырабатываемых в стенке самого протока. Наибольшую роль в этом играет PGE<sub>2</sub>, который синтезируется из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы. Основным источником простагландинов является плацента, а их катаболизм происходит в ткани лёгких.

Как и у большинства гладкомышечных сосудов, под действием гипоксии в протоке происходит снижение тонуса мышечной стенки. Относительно невысокое содержание кислорода в крови плода приводит к тому, что проток остаётся открытым. В течение последнего триместра беременности повышается концентрация циркулирующих простагландинов. Одновременно происходят изменения в стенке протока, которые готовят его к закрытию: утолщается мышечный слой сосудистой оболочки, которая становится менее чувствительной к расслабляющему действию простагландинов и более чувствительной к сосудосуживающему действию кислорода, значительно утолщается интима, истончается эластическая оболочка.

## Физиология артериального протока после рождения

Пусковым моментом перестройки кровообращения новорождённого ребёнка является перевязка пуповины и первый вдох. Прекращение поступления крови из плаценты сопровождается резким снижением уровня циркулирующих простагландинов и повышением системного артериального давления. Наполнение лёгких воздухом и начало газообмена приводит к снижению механического сдавления сосудов лёгких лёгочной тканью, повышению парциального давления кислорода в крови, снижению сопротивления лёгочных сосудов и существенному увеличению лёгочного кровотока. Направление тока по артериальному протоку меняется на лево-правое.

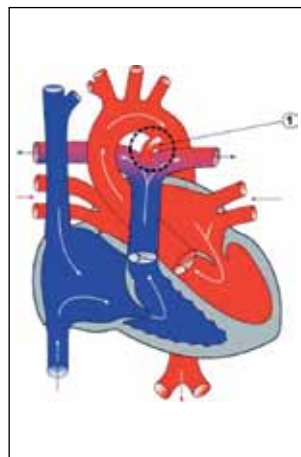


Рис. 1. Анатомия ОАП. Артериальный проток (АП) – сосуд, соединяющий левую лёгочную артерию и нисходящую аорту (1)

Сразу после рождения артериальный проток спазмируется, но его немедленно закрытия не происходит. У большинства новорождённых в течение первых 12–24 часов сохраняется преимущественно лево-правый сброс по артериальному протоку, однако существенного гемодинамического значения это не имеет, и к 72 часам жизни у большинства доношенных детей проток перестаёт функционировать.

В то же время у новорождённых с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) часто наблюдается нарушение механизмов закрытия артериального протока. Даже если после рождения происходит функциональное закрытие сосуда, редко достигается этап глубокой ишемии мышечной стенки, что создаёт предпосылки для повторных открытий протока. Наиболее часто повторное открытие протока происходит на фоне развития инфекционного процесса. Кроме того, отчётливо прослеживается связь между незрелостью новорождённого, респираторным дистресс-синдромом и функционированием открытого артериального протока.

Целый ряд особенностей организма незрелого ребёнка способствует поддержанию протока в функциональном состоянии. К ним относятся:

- незрелая мышечная оболочка;
- выработка стенкой протока вазодилатирующих веществ (простагландинов, эндогенного оксида азота);
- низкий уровень кортизола (кортизол способствует снижению синтеза простагландинов и снижает чувствительность стенки протока к их действию);
- высокий уровень циркулирующих простагландинов.

Так как лёгочная ткань богата арахидоновой кислотой – предшественником простагландинов, – дополнительным фактором, способствующим поступлению простагландинов в кровь, является искусственная вентиляция лёгких.

К возрасту 7 суток жизни уровень простагландинов в крови имеет тенденцию к снижению, что во многом объясняет снижение эффективности ингибиторов циклооксигеназы в терапии ФАП на 2–3 неделе жизни.

Позднее (в возрасте старше 7 суток) повторное открытие артериального протока почти всегда обусловлено инфекционным процессом вследствие выделения провоспалительных цитокинов. Наиболее значимую роль в этом играет фактор некроза опухоли (TNF $\alpha$ ). Этот медиатор воспаления, уровень которого достоверно повышен у новорождённых с поздним открытием АП, запускает метаболический каскад, в финале которого находятся, в частности, эндогенный оксид азота и простагландины.

Сочетание утолщения интимы со спазмом сосуда вследствие повышения уровня кислорода в крови приводит к функциональному закрытию протока у большинства здоровых доношенных в течение первых 48–72 часов. Анатомическое закрытие с дифференциацией и апоптозом клеток гладкомышечной оболочки приводит к образованию артериальной связки через несколько месяцев после рождения.

Время закрытия артериального протока у недоношенных новорождённых значительно варьируется. Ряд авторов отмечает, что чем быстрее происходит сужение сосуда в первые часы после рождения, тем вероятнее спонтанное закрытие протока в последующие дни жизни. Исключение составляют дети, родившиеся ранее 27 недели гестационного развития.

## Клинические последствия ФАП

Клинические последствия функционирования ФАП зависят от выраженности лево-правого шунтирования крови и способности организма новорождённого компенсировать гемодинамические нарушения. К компенсаторным механизмам относятся: способность увеличивать сердечный выброс за счёт силы и/или частоты сокращений; способность перераспределять сниженный кровоток в большом круге кровообращения за счёт периферических сосудов (централизация кровообращения).

Таким образом, клинические последствия при ФАП связаны с двумя основными механизмами: повышенным кровенаполнением лёгких и гипоперфузией органов (почки, кишечник, мозг). В зависимости от сроков клинических проявлений, осложнения ГЗ ФАП можно подразделить на **ранние** (в первые семь дней после рождения) и **поздние** (на 2–4-й неделе жизни).

### К ранним осложнениям можно отнести:

- усугубление тяжести РДС на фоне адекватной респираторной терапии;
- развитие ранних ВЖК;
- лёгочное кровотечение в первые 48 часов жизни;
- плохое усвоение энтерального питания;
- клинико-рентгенологические признаки энтероколита;
- артериальная гипотензия;
- снижение диуреза;
- учащение эпизодов апноэ;
- неустойчивые показатели сатурации крови;
- метаболический или смешанный ацидоз.

**К поздним осложнениям относится** появление классических признаков застойной сердечной недостаточности. Рядом исследователей показано, что ГЗ ФАП является фактором риска развития БЛД и ретинопатии недоношенных. Не исключена его роль в развитии ПВЛ.

## Патогенетическая взаимосвязь между ГЗ ФАП и отдельными патологическими состояниями недоношенных детей

### ГЗ ФАП и РДСН

Связь между респираторной патологией и ФАП является хорошо изученным и доказанным фактом. В основе негативного воздействия на лёгочную ткань лежит значительная перегрузка малого круга кровообращения вследствие возврата большей части крови к лёгким мимо большого круга кровообращения, что приводит к интерстициальному отёку. Низкое онкотическое давление плазмы и высокая проницаемость капилляров (характерные для недоношенных новорождённых) приводят к пропотеванию жидкости в просвет альвеолы, инактивации сурфактанта и усугублению респираторного дистресс-синдрома. В первые 24–72 часа этот эффект нивелируется усилением лимфатического оттока от лёгких. Однако если проток остаётся открытым дольше этого периода, происходят значительные нарушения механики лёгких, прогрессивное ухудшение газообмена.

### ГЗ ФАП и БЛД

Большинство новорождённых с ФАП требуют проведения длительной ИВЛ и дозации кислорода, кроме того, частота ФАП увеличивается с уменьшением гестационного возраста. Таким образом, факторы риска формирования БЛД и терапевтические аспекты лечения ФАП совпадают.

### ГЗ ФАП и НЭК

ФАП является одной из наиболее частых причин непереносимости энтерального питания у детей с ОНМТ (менее 1500 г) в первые дни жизни. Лево-правое шунтирование крови через проток приводит к «обкрадыванию» мезентериального кровотока и гипоперфузии ЖКТ. Исследования доказывают, что ФАП является фактором риска формирования НЭК независимо от гестационного возраста и массы тела.

### ГЗ ФАП и поражение ЦНС

У новорождённых с ФАП регистрируется выраженная флюктуация мозгового кровотока и снижение конечной диастолической и средней скорости кровотока. Результатом этих нарушений могут быть внутрижелудочковые кровоизлияния и гипоксически-ишемическое поражение головного мозга. Показатели мозгового

кровотока, в частности индекс сосудистой резистентности ( $R_i$ ) в передней мозговой артерии более 0,8, могут использоваться в качестве дополнительных критериев гемодинамической значимости ФАП.

### **ОАП и сурфактант. Лёгочные кровотечения**

Сурфактант сам по себе не влияет на тонус стенки протока, но отмечающееся после применения сурфактанта резкое увеличение оксигенации, устранение респираторного ацидоза приводит к быстрому снижению лёгочного сосудистого сопротивления и ранней клинической манифестации ОАП. Кроме того, описанная гемодинамическая ситуация является причиной лёгочных кровотечений у новорождённых с ОАП, получивших сурфактант.

## *Частота ГЗ ФАП у недоношенных новорождённых*

Точная частота ФАП среди недоношенных детей в России не известна. Установлено, что чем ниже ГВ, тем чаще регистрируется ГЗ ФАП. В то же время известно, что в странах Европейского союза регистрируется около 15 000 случаев ГЗ ФАП ежегодно. У детей, родившихся ранее 32 недели беременности, данное состояние наблюдается в 10–20% случаев, у детей родившихся до 28 недели – в 25–70%. Такой широкий диапазон встречаемости обусловлен несовершенством диагностических подходов и отсутствием унифицированных методов диагностики.

### **Факторы, способствующие развитию ГЗ ФАП**

#### **Аntenатальные факторы:**

- пренатальное применение нестероидных противовоспалительных средств индуцирует повышенную эндогенную продукцию оксида азота, гибель гладкомышечных клеток и утрату контрактильной способности протока; новорождённые могут быть не чувствительны к ингибиторам циклооксигеназы;
- применение энзапроста в родах (простагландин F1 $\alpha$ );
- отсутствие антенатальной профилактики РДС;
- недоношенность.

#### **Постнатальные факторы:**

- асфиксия при рождении;
- РДС;
- применение сурфактанта;
- гипервентиляция лёгких;
- пневмоторакс;
- анемия;
- избыточная инфузионная терапия;
- фототерапия (транзиторный вазодилатирующий эффект, ослабляющий первичную констрикцию АП);
- применение оксида азота (в настоящее время нет официального разрешения на применение методики в Российской Федерации).

## *Диагностика ГЗ ФАП*

Диагностические критерии ГЗ ФАП можно разделить на клинические, рентгенологические и эхо-кардиографические.

### **Клинические признаки**

В первые двое суток жизни, как правило, ГЗ ФАП не имеет специфических проявлений. В последующие дни могут отмечаться: систолический шум (выслушивается во II–III межреберье слева от грудины); усиленный сердечный толчок; скачущий пульс; увеличение разницы между систолическим и диастолическим артериальным давлением; неустойчивые показатели сатурации крови.

Следует помнить, что описанные клинические признаки в течение первой недели жизни имеют низкую чувствительность, в то же время, начиная со второй недели жизни, диагностическая ценность клинических признаков значительно увеличивается.

Ко 2–3-й неделе жизни могут проявиться тахикардия и гепатомегалия. Важно отметить, что чувствительность каждого клинического признака в отдельности не превышает 50%.



## Рентгенологические признаки

Рентгенография органов грудной клетки служит вспомогательным методом диагностики ГЗ ФАП, и интерпретация рентгенограмм должна учитывать клиническую картину основного заболевания.

### К рентгенологическим признакам

#### ГЗ ФАП относятся:

- усиление сосудистого рисунка;
- подчёркнутость междолевой плевры;
- увеличение левого предсердия и левого желудочка (рис. 2).



Рис. 2. Рентгенограмма новорожденного с функционирующим артериальным протоком. Усиление бронхосудистого рисунка, увеличение левых отделов сердца.

## Эхокардиографические признаки

Эхокардиография и доплерография являются наиболее объективными методами диагностики ГЗ ФАП. Визуализация ФАП и выявление основных эхокардиографических показателей его гемодинамической значимости должна производиться специалистом непосредственно у постели больного (см. «Приложение») с учётом клинических данных. Такой подход позволяет оценить влияние интенсивности шунтирования на изменение клинической ситуации и своевременно принять решение о коррекции терапии. Появление ЭХО КГ признаков гемодинамической значимости ФАП у недоношенных, в среднем, на 2–3 суток опережает клинические проявления.

Исходя из этого, ЭХО КГ должна проводиться всем новорожденным из группы риска в течение первых 48 часов после рождения.

### В группу риска входят:

- новорожденные ГВ  $\leq 30$  недель;
- недоношенные новорожденные (ГВ 31–34 недели) в том случае, если:
  - проводится ИВЛ;
  - проводилась терапия РДС препаратами сурфактанта;
  - развилось лёгочное кровотечение в первые 48 часов после рождения.

Повторное исследование проводится через 48 часов после предыдущего, если у недоношенного отмечается:

- резкое увеличение потребности в кислороде или «ужесточение» параметров вентиляции;
- развитие смешанного/метаболического ацидоза;
- инфекционный токсикоз;
- появление систолического шума.

## Признаки гемодинамической значимости ФАП

1. Диаметр артериального протока и направление шунтирования крови по нему (см. «Приложение», п. 1 и 2).

2. Косвенные признаки перегрузки малого круга кровообращения, например:

- отношение размера левого предсердия к корню аорты (LA/Ao) (см. «Приложение», п. 3). Однако, использование этого критерия ограничено при применении ВЧОВЛ вследствие механического сдавления левого предсердия лёгочной тканью;
- отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты (LV/Ao). Достоверность этого критерия значительно зависит от объёма циркулирующей крови и выраженности шунтирования через овальное окно;
- высокий диастолический кровоток в лёгочной артерии и/или её левой ветви является достоверным признаком шунтирования крови в лёгочную артерию (см. «Приложение», п. 4)

3. Признаки «обеднения» системного кровотока:

- ретроградный диастолический кровоток в постдуктальной аорте составляет 50% антеградного кровотока. Такая ситуация помимо ОАП может наблюдаться при значительной аортальной регургитации (см. «Приложение», п. 5);
- нарушение регионарного кровотока (увеличение индекса сосудистой резистентности  $R_i$ ) в передней, мозговой, почечной, мезентериальной артериях говорит о степени «обкрадывания» большого круга кровообращения;
- отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в верхней полой вене (LVO/SVC) – относительно новый показатель, демонстрирующий чувствительность и специфичность в отношении гемодинамической значимости ОАП более 90%.

По своей диагностической значимости ЭХО КГ признаки можно подразделить на основные и дополнительные.

#### **Основные критерии гемодинамической значимости ОАП:**

- диаметр артериального протока более 1,5 мм у новорождённых весом < 1500 г или более 1,4 мм/кг у новорождённых весом  $\geq$  1500 г;
- наличие лево-правого шунтирования крови по потоку;
- наличие ретроградного кровотока в постдуктальной аорте, составляющего  $\geq$  50% антеградного кровотока.

#### **Дополнительные критерии гемодинамической значимости ОАП:**

- отношение размера левого предсердия к корню аорты (LA/Ao)  $\geq$  1,4;
- диастолическая скорость кровотока в лёгочной артерии  $\geq$  0,2 м/с;
- отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в верхней полой вене (LVO/SVC)  $\geq$  4;
- отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты (LV/Ao)  $\geq$  2,1;
- индекс сосудистой резистентности (Ri) в передней мозговой артерии  $\geq$  0,8;
- наличие диастолического «обкрадывания» или антеградного кровотока в почечной и/или мезентериальной артериях (Ri = 1,0).

**Открытый артериальный проток можно считать гемодинамически значимым, если имеются все основные критерии и один из дополнительных.**

## *Профилактика и лечение недоношенных детей с ГЗ ФАП*

### **Профилактика**

Аntenатальная профилактика заключается, в первую очередь, в назначении беременной женщине с угрозой невынашивания беременности за 48–72 часа до предполагаемых родов дексаметазона или бетаметазона по схеме, предусмотренной для профилактики РДСН. К другим профилактическим мерам относятся: 1) профилактика апноэ (в момент апноэ повышается уровень циркули-

рующих в крови простагландинов); 2) ежедневный мониторинг веса, диуреза, выхаживание в условиях инкубатора с высокой влажностью воздуха, что позволяет избежать избыточного введения жидкости; 3) следует избегать назначения фуросемиды в первую неделю жизни, так как его влияние на катаболизм простагландинов приводит к повышению уровня циркулирующего PGE2.

### **Особенности ведения новорождённых с ГЗ ФАП**

При ведении новорождённых с ГЗФАП следует помнить о некоторых распространенных заблуждениях.

**Артериальная гипотензия.** Использование объёмзамещающих растворов в первые дни жизни при артериальной гипотензии у новорождённых с ГЗ ФАП может привести к ухудшению гемодинамической ситуации и усугублению отёка лёгких. При отсутствии чётких указаний на гиповолемию, терапии артериальной гипотензии следует начинать с допамина (2–20 мкг/кг/мин).

**Использование инотропных препаратов.** Проведённые исследования показали, что недоношенные с ГЗ ФАП способны значительно увеличивать сердечный выброс с целью компенсации шунтирования крови через проток, поэтому рутинное назначение инотропных препаратов детям с ГЗ ФАП не требуется. Кроме того, избыточная  $\alpha$ -адренергическая стимуляция может привести к усугублению лево-правого шунтирования крови.

**Оценка оксигенации.** При оценке оксигенации новорождённого с ГЗ ФАП следует помнить, что, несмотря на то, что персистирование ФАП – результат сниженной чувствительности стенки протока к действию кислорода, увеличение насыщения артериальной крови кислородом приводит к увеличению лево-правого шунтирования вследствие снижения лёгочного сосудистого сопротивления.

**Использование дигоксина.** Возможно только при развитии застойной сердечной недостаточности при длительном функционировании протока. Обычно это касается более зрелых детей с формирующимся ВПС.

## Медикаментозная терапия ГЗ ФАП

Лечение основано на подавлении синтеза простагландинов — одного из основных факторов, поддерживающих проток открытым. С этой целью используют внутривенное введение нестероидных противовоспалительных препаратов — ингибиторов циклоксигеназы.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован и разрешён к применению в периоде новорождённости только один препарат — ингибитор ЦОГ — раствор ибупрофена для внутривенного введения Педеа® производства фирмы «Orphan Europe». Контролируемые исследования сравнения ибупрофена с индометацином, проведённые в 1997–2003 гг., показали сопоставимую эффективность этих препаратов, но лучший профиль безопасности ибупрофена при лечении недоношенных детей с ГЗ ФАП.

При раннем применении (в первые 3–4 дня жизни) препарата Педеа® у недоношенных детей (ГВ менее 34 недель с документированным ГЗ ФАП) его эффективность по частоте закрытия артериального протока достигала 75–80%. Вместе с тем, профилактическое применение в первые три дня жизни (начиная с 6 часов после рождения) у недоношенных новорождённых с гестационным возрастом менее 28 недель сопровождалось повышением частоты возникновения побочных эффектов со стороны лёгких и почек. Поэтому препарат Педеа® не рекомендован для профилактического использования.

**Форма выпуска препарата Педеа®:** 4 ампулы по 2 мл в упаковке, содержащих 5 мг/мл раствора ибупрофена для внутривенного введения.

### Показания к применению препарата Педеа®

Лечение гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у недоношенных новорождённых с гестационным возрастом менее 34 недель.

#### Обязательные условия для применения препарата:

- доступность эхокардиографического исследования с цветным доплером для выявления ГЗ ФАП, исключение дуктус-зависимого ВПС, контроля за проводимой терапией. Перед назначением препарата Педеа® всегда долж-

но проводиться тщательное эхокардиографическое исследование;

- возможность мониторинга основных витальных функций, включая газовый состав крови, КОС, электролитный состав крови и основные биохимические параметры крови (глюкоза, креатинин, мочевины);
- регулярный клинический анализ крови с подсчётом количества тромбоцитов;
- клиническое наблюдение за состоянием ребёнка врачами ОРИТН;
- информированное согласие родителей.

#### Условия, обеспечивающие максимальную безопасность и эффективность применения препарата:

- начало лечения сразу после постановки диагноза ГЗ ФАП (при отсутствии противопоказаний);
- проведение курса лечения оптимально в первые 3–4 дня жизни, не позднее 7 дней жизни.

#### Противопоказания для терапии ФАП препаратом Педеа®:

- жизнеугрожающее инфекционное заболевание, лечение которого не начато;
- активное кровотечение в течение последних 24 часов (лёгочное, желудочно-кишечное, внутричерепное и т. д.);
- значительное нарушение функции почек (диурез менее 1 мл/кг/час за последние 8 часов, уровень креатинина более 140 мкмоль/л, уровень мочевины более 14 ммоль/л);
- количество тромбоцитов менее  $60 \times 10^9$ /л;
- НЭК или подозрение на НЭК;
- гипербилирубинемия, требующая заменного переливания крови;
- геморрагический синдром;
- ВПС, при котором функционирование АП является жизненно необходимым (атрезия лёгочной артерии, тетрада Фалло, коарктация аорты и др.)

#### Дозы и курс лечения препаратом Педеа®

Курс терапии состоит из трёх внутривенных введений препарата с интервалами между введениями 24 ч. Доза ибупрофена рассчитывается в зависимости от массы тела:

- 1-я инъекция: 10 мг/кг;
- 2-я и 3-я инъекции: 5 мг/кг.

Если артериальный проток не закрывается в течение 48 часов после последней инъекции или происходит повторное его открытие, то может быть проведён второй курс терапии, также состоящий из трёх введений препарата, как описано выше. Если второй курс терапии не эффективен, необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении ГЗ ФАП.

#### Особые указания:

- Педеа® не используется с профилактической целью и не вводится ранее 6 часов после рождения;
- как все парентеральные препараты, ампулы с препаратом Педеа® должны быть осмотрены на наличие примесей взвеси и целостность ампулы до её использования; ампулы пригодны для однократного использования, любая неиспользованная часть препарата должна быть уничтожена;
- до и после введения препарата Педеа®, во избежание контакта с кислой средой, необходимо промыть катетер для инфузии в течение 15 минут 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы для инъекций в объёме от 1,5 до 2 мл;
- препарат Педеа® следует вводить внутривенно в виде короткой инфузии в течение 15 минут, предпочтительно в неразведённом виде; при необходимости для увеличения объёма инъекции можно использовать 0,9% раствор для инъекций натрия хлорида или 5% раствор глюкозы для инъекций;
- суточный объём вводимой жидкости во время лечения препаратом Педеа® должен соответствовать физиологической потребности; нефротоксичность препарата значительно возрастает в условиях дегидратации;
- если на фоне введения первой или второй дозы препарата отмечается анурия или манифестирует олигурия, в терапию включают допамин в дозе 1–2 мкг/кг/мин; введение следующей дозы следует отложить до нормализации диуреза;
- при применении препарата следует ежедневно контролировать диурез, водный баланс, массу тела, уровень натрия, глюкозы, непрямого билирубина, своевременно оценивать желудочное содержимое для исключения развития кровотечения;
- одновременно с Педеа® не следует применять следующие препараты:
  - кортикостероиды (высокий риск желудочно-кишечного кровотечения);
  - другие нестероидные противовоспалительные препараты;
- одновременно с Педеа® с осторожностью назначают:

- непрямые антикоагулянты (риск кровотечения);
- оксид азота (возможно подавление функции тромбоцитов);
- диуретики (↑ риск нефротоксичности);
- аминогликозиды (↑ риск нефро- и ототоксичности);
- следует помнить, что как любой нестероидный противовоспалительный препарат, Педеа® может маскировать признаки инфекционного заболевания.

## Хирургическая коррекция ФАП

#### Показания к хирургической коррекции ФАП у недоношенных детей

Хирургическая коррекция гемодинамически значимого ФАП показана недоношенным детям, зависимым от искусственной вентиляции лёгких при:

- неэффективности двух курсов медикаментозной терапии ингибиторами ЦОГ;
- наличии противопоказаний к медикаментозной терапии ингибиторами ЦОГ (см. выше);
- возрасте новорождённого более 7 суток.

#### Противопоказания к хирургической коррекции ОАП

- Нестабильная центральная гемодинамика, шок.
- Наличие нарушений гемостаза, ДВС синдром в стадии гипокоагуляции.
- Тяжёлые метаболические нарушения.

#### Необходимые условия для проведения операции

Для новорождённых с экстремально низкой массой тела рекомендуется проведение операции в условиях одного стационара, без транспортировки. Допустимым (при наличии соответствующей лицензии) является проведение операции в условиях отделения реанимации новорождённых. В этом случае требуется дополнительное оборудование:

- хирургическая лампа;
- электрокоагулятор с неонатальной пластиной.

Необходимым условием является круглосуточная возможность проведения рентгенографии.

## Подготовка к операции

Залогом успешного проведения операции и минимизации риска для недоношенного ребёнка является тщательная подготовка новорождённого к вмешательству. К моменту начала операции ребёнок должен иметь нормальную температуру тела 36,5–37,5 °С, компенсированные газы крови, кислотно-основное состояние и биохимические показатели.

### Кроме того, должны быть выполнены следующие мероприятия:

- получено информированное согласие родителей на операцию и проведение анестезиологического пособия, переливание компонентов крови, выполнение других инвазивных мероприятий;
- проведено исследование гемостаза с подсчётом числа тромбоцитов;
- проведено УЗИ головного мозга;
- проведено эхокардиографическое исследование;
- проведена рентгенография с верификацией положения интубационной трубки и венозных катетеров;
- подготовлена операционная или палата интенсивной терапии:
  - если планируется операция в условиях палаты реанимации, необходимо провести санитарную обработку палаты;
  - если в условиях операционной используется только подогрев снизу, рекомендуется применять пластиковую плёнку, которой необходимо прикрыть конечности и часть туловища ребёнка для предотвращения избыточных потерь влаги и тепла;
  - воздух в палате должен быть не менее 25 °С;
  - в палате, где проводится оперативное вмешательство, следует обеспечить достаточно места для работы хирургической бригады (в среднем, 6 человек);
- примерно за 6 часов до операции прекращается энтеральное кормление; очистительная клизма проводится не позднее, чем за 3 часа до операции (при условии, что у ребёнка в течение суток не было стула);
- до начала операции анестезиолог или реаниматолог должен выполнить следующие мероприятия:
  - интубация трахеи, перевод на ИВЛ (если не выполнено ранее), контроль положения ЭТТ;
  - обеспечение центрального и периферического венозного доступа;
  - удаление из желудка воздуха и остатков пищи;

- информация, необходимая детскому кардиохирургу и анестезиологу:
  - диаметр артериального протока, выраженность шунтирования, анатомические особенности протока;
  - состояние респираторной функции, параметры ИВЛ, последние данные КОС и газов крови, гемостаза;
  - сопутствующие заболевания, особенно нарушение функции почек; получаемая в настоящий момент терапия; последние рентгенограммы.

### Особенности анестезиологического пособия

В качестве анестезии используется фентанил от 25 до 50 мкг/кг. Для облегчения хирургического доступа после интубации и начала адекватной ИВЛ, больному вводят миорелаксанты короткого действия. Операция начинается после оптимизации параметров ИВЛ, контроля глубины анестезии.

### Описанные интраоперационные осложнения

Осложнения, связанные непосредственно с оперативным вмешательством, отмечаются крайне редко. К ним относятся:

- ранение или разрыв крупного сосуда, массивное кровотечение, ошибочное наложение клипсы на другой крупный сосуд (аорту);
- ранение лёгкого с последующим длительно персистирующим пневмотораксом;
- переломы рёбер из-за неадекватного использования неонатального ретрактора;
- ранение левого диафрагмального нерва с последующим парезом левого купола диафрагмы.

## Послеоперационное ведение

### В течение 30 минут после операции следует:

1. провести исследование газового состава крови, так как изменившаяся гемодинамическая ситуация и реакция лёгочной ткани на вмешательство может потребовать изменения параметров ИВЛ;
2. провести рентгеновское исследование грудной клетки для исключения пневмоторакса.

### Другие необходимые мероприятия:

1. не рекомендуется экстубация ранее 48 часов после операции;
2. до стабилизации состояния (обычно в течение 48 часов) – тщательный мо-

ниторинг ЧСС, АД, диуреза, сатурации, газов артериальной крови;

3. энтеральное кормление рекомендуется возобновить с небольших объёмов, в среднем, через 6 часов после операции при условии восстановления пассажа по кишечнику.

### Послеоперационное обезболивание

Несмотря на непродолжительность оперативного вмешательства, необходимо помнить, что пациент перенёс торакотомию и наложение неонатального ретрактора для обеспечения доступа к органам средостения. Все дети непосредственно после операции должны получать адекватное обезболивание наркотическими анальгетиками в течение 24–48 часов. В частности, рекомендуется применение фентанила в дозе 3–5 мкг/кг/час с постепенным снижением дозы. Далее при отсутствии клинических признаков болевого синдрома возможен переход на обезболивание препаратами, не угнетающими дыхание (парацетамол).

### Послеоперационные осложнения

**Пневмоторакс.** Обнаружение небольшого количества воздуха в грудной полости непосредственно после операции может быть связано с неполным его удалением при зашивании грудной полости. Если этот воздух не препятствует работе лёгких, и отсутствуют признаки напряжённого пневмоторакса дренировать грудную полость и удалять воздух не нужно.

В связи с резко изменившейся гемодинамической ситуацией (высокая преднагрузка и низкая постнагрузка меняются на резкое повышение постнагрузки и снижение преднагрузки) в послеоперационном периоде возможно развитие **дисфункции миокарда левого желудочка**, а также выраженная **артериальная гипотензия** вследствие нарушения регуляции периферического сосудистого тонуса. Дисфункция миокарда левого желудочка обычно проявляется клиникой отёка лёгких. В связи с этим следует тщательно следить за объёмом вводимой жидкости, стараясь избегать перегрузки. При развитии дисфункции миокарда и артериальной гипотензии используется допамин в дозе 2–20 мкг/кг/мин.

Кроме того возможно развитие **артериальной гипертензии** (вследствие резкого прекращения шунтирования и увеличения сердечного выброса), **ателектаза лёгкого, хилоторакса, паралича голосовых связок**, а также **деформации грудной клетки и сколиоза**.

## Приложение

**1. Визуализация артериального протока** производится в В-режиме с использованием режима цветового доплеровского картирования (ЦДК). Цвет потока определяется направлением тока крови: красный цвет – к датчику, синий цвет – от датчика. На экране обычно артериальный проток (красный цвет) выглядит как сосуд, выходящий из ствола лёгочной артерии (синий цвет) непосредственно у места отхождения левой лёгочной артерии и впадающий в нисходящую аорту (синий цвет) ниже уровня отхождения сосудов, идущих к голове.

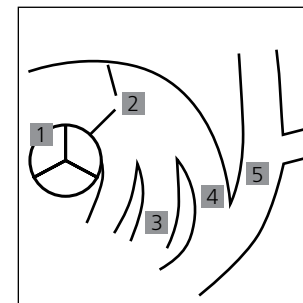


Рис. 3. 1 – корень аорты с аортальными клапанами; 2 – ствол лёгочной артерии; 3 – левая лёгочная артерия; 4 – артериальный проток; 5 – нисходящая аорта.

Датчик ставится на уровне IV межреберья слева от грудины, направление луча строго сагиттальное от левого плеча к правой ноге. Затем датчик поворачивается по часовой стрелке до получения следующего изображения – рис. 3.

В описанной позиции можно оценить диаметр протока, кровоток в лёгочной артерии, кровоток в постдуктальной аорте, а также направление сброса крови, чтобы исключить наличие лёгочной гипертензии.

Гемодинамически значимым является диаметр артериального протока более 1,5 мм у новорождённого весом менее 1500 г или диаметр протока более 1,4 мм/кг веса.

**2. Направление и скорость кровотока в АП** можно оценить не только по цвету, но и по форме спектральной доплерографической кривой. Положительным (выше изолинии) регистрируется поток, направленный к датчику, то есть слева направо, отрицательным (ниже изолинии) – поток, направленный от датчика, то есть справа налево. Направление потока зависит от соотношения давления на артериальном и лёгочном конце сосуда. Когда лёгочное давление значительно ниже системного, сброс крови происходит слева направо; когда оно выше системного, сброс происходит справа налево. Для оценки формы доплеровской



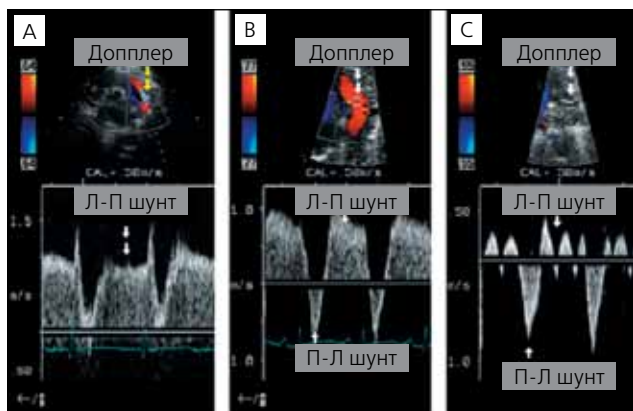


Рис. 4. А – шунт крови слева направо; В – двунаправленный сброс, преимущественно слева направо; С – двунаправленный сброс, преимущественно справа налево.

кривой курсор доплера ставится по ходу протока в середине его просвета. Интерпретация полученного изображения представлена на рис. 4.

**3. Отношение левого предсердия к корню аорты (LA/Ao)** является наиболее распространённым и простым способом объективной оценки перегрузки левых отделов сердца в условиях увеличенного венозного возврата от лёгких. Для оценки этого показателя датчик ставится в III–IV межреберье слева от грудины, направление луча от правого плеча к левой подвздошной области. Эта позиция рассекает левый желудочек от верхушки до основания (рис. 5А). Таким образом, в левой части экрана сверху вниз структуры расположены следу-

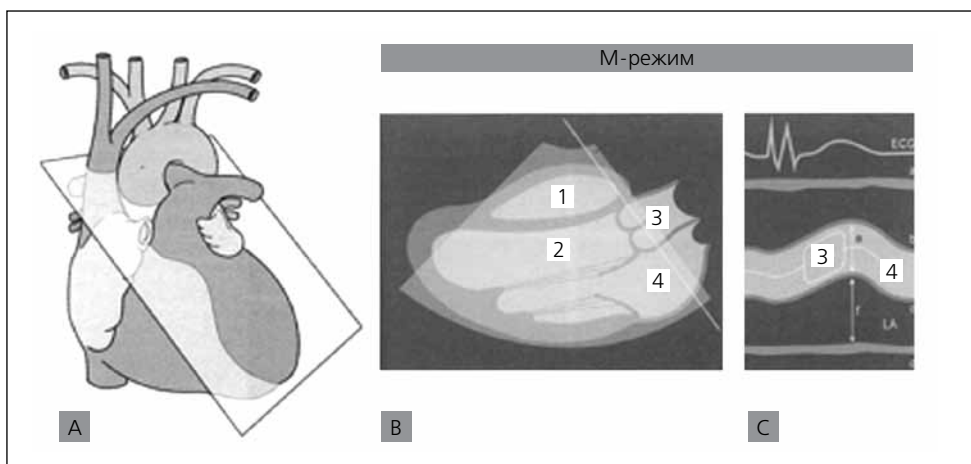


Рис. 5. 1 – правый желудочек; 2 – левый желудочек; 3 – корень аорты; 4 – левое предсердие.

ющим образом: правый желудочек, межжелудочковая перегородка, левый желудочек. В правой части экрана видна аорта, выходящая из левого желудочка, и непосредственно под аортой – полость левого предсердия (рис. 5В). Для оценки этого показателя используется М-режим – развёртка движения структур сердца во времени. В М-режиме на экране эхокардиографа по вертикальной оси откладывается расстояние от структур сердца до датчика, а по горизонтальной оси – время.

Линия курсора (линия в центре рис. 5В) проходит через корень аорты и левое предсердие под прямым углом к его стенке. Полученная кривая позволяет оценить диаметр корня аорты (3) и левого предсердия (4) – рис. 5С. Нормальный показатель (LA/Ao) у новорождённого – 1,0–1,3. Показатель 1,4 и более говорит о перегрузке левого предсердия и гемодинамической значимости ОАП.

**4. Оценка диастолического кровотока в лёгочной артерии или левой ветви лёгочной артерии** осуществляется из позиции, представленной на рис. 3. Курсор ставится в просвете лёгочной артерии (или её левой ветви) по ходу сосуда. Гемодинамически значимой является диастолическая скорость в диастолу более 20 см/с – рис. 6 (указан стрелками).

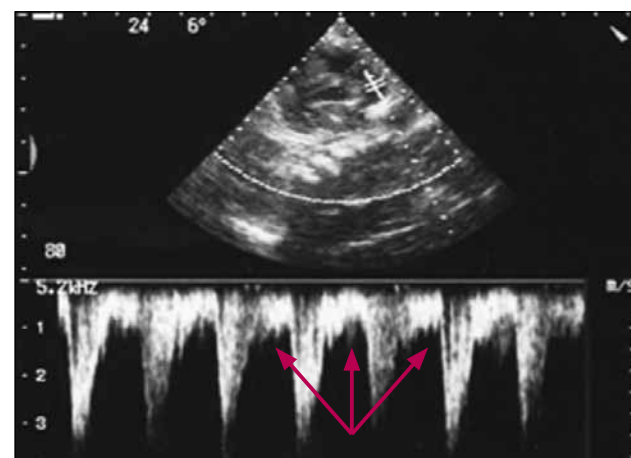


Рис. 6. Высокий диастолический кровоток в лёгочной артерии.

**5. Наличие ретроградного диастолического кровотока в постдуктальной аорте**, на 50% превышающего антеградный кровоток. Этот показатель также оценивается из позиции, представленной на рис. 3. Курсор доплера ставится в просвет нисходящей аорты ниже соединения с артериальным протоком. Нормальный кровоток в нисходящей аорте изображён на рис. 7А, наличие ретроградного тока в постдуктальной аорте говорит о гемодинамической значимости протока (рис. 7В).

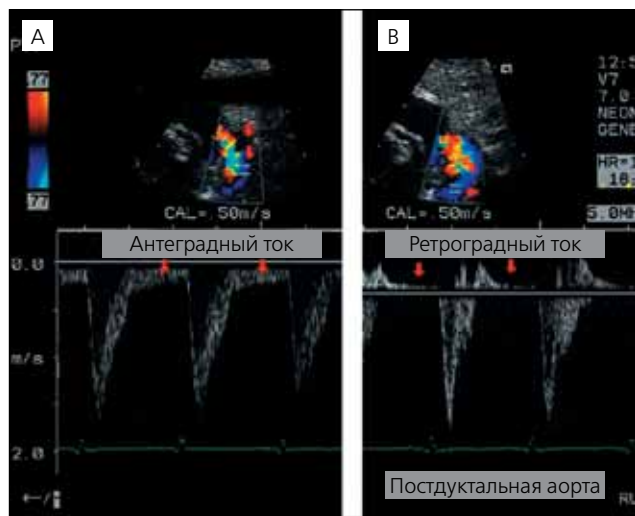


Рис. 7. А – нормальный (антеградный) поток в постдуктальной аорте, В – ретроградный диастолический ток в аорте при гемодинамически значимом ОАП.



