

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Кафедра неонатологии и медицинской генетики

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2019

УДК 616.131-008.331.1-021.3-053.3(075.9)

ББК 54.10я73

П 27

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 10 от 26.12. 2018

Авторы:

Г.А. Шишко, д.м.н., профессор кафедры неонатологии и медицинской генетики БелМАПО

И.М. Крстелева, к.м.н., доцент кафедры неонатологии и медицинской генетики БелМАПО;

А.В. Сапотницкий, к.м.н., ассистент 1-й кафедры детских болезней БГМУ;

А.П. Сухарева, аспирант кафедры неонатологии и медицинской генетики БелМАПО;

Рецензенты:

Т.Н. Войтович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 2 БГМУ;

Е.А. Улезко, д.м.н., заместитель директора по педиатрии ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

П 27

Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных:
учеб.-метод. пособие /Г.А. Шишко [и др.].- Минск: БелМАПО,
2019.- 25 с.

ISBN 978-985-584-323-9

Представлены современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику, профилактику и лечение персистирующей легочной гипертензии у новорожденных детей.

Пособие предназначено для врачей-неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, детских хирургов, студентов старших курсов медицинских университетов

УДК 616.131-008.331.1-021.3-053.3(075.9)

ББК 54.10я73

ISBN 978-985-584-323-9

© Шишко Г.А., [и др.], 2019

© Оформление БелМАПО, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ЭТИОЛОГИЯ.....	6
ПАТОГЕНЕЗ.....	7
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЛГ.....	9
ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ НЕКОТОРЫХ ВРОЖДЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....	10
ДИАГНОСТИКА.....	12
ЛЕЧЕНИЕ ПЛГН.....	14
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	20
ПРИЛОЖЕНИЯ 1-4.....	22

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ПЛГН – персистирующая легочная гипертензия новорожденного

АД – артериальное давление;

АКД – альвеолярная капиллярная дисплазия

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВДГ – врожденная диафрагмальная грыжа

ВПС – врожденный порок сердца

ДЛА – давление в легочной артерии

ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

ЛГ – легочная гипертензия

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление

ОАП – открытый артериальный проток

ООО – открытое овальное окно

РДС – респираторный дистресс-синдром

ССС – системное сосудистое сопротивление

ФДЭ – фосфодиэстераза

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

iNO – ингаляционный оксид азота

ВВЕДЕНИЕ

Персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН) - рефрактерная артериальная гипоксемия, возникающая вследствие повышенного сопротивления легочных сосудов 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. Впервые это состояние было описано в 1969 году Герсони (Gersoni) и соавторами как цианоз почти с рождения с нетяжелой дыхательной недостаточностью при отсутствии врожденного порока сердца у доношенных новорожденных [1].

Этот синдром называли персистирующим фетальным кровотоком, так как он может сопровождается высоким (превышающим системное) артериальным давлением в малом круге кровообращения и сбросом крови **справа налево** через фетальные пути кровотока (артериальный проток и овальное окно), при котором среднее давление в легочной артерии превышает 25 мм рт. ст.

Персистирующая легочная гипертензия (ПЛГ) является одним из наиболее тяжелых патологических процессов у новорожденных. Частота в мире составляет 2-7 на 1000 родившихся живыми. Причинами ПЛГ могут быть аспирация мекония (до 50% случаев), инфекции (до 20%), РДС (около 5%), идиопатическая (до 20%). По современным данным до 10% смертности новорожденных связано ПЛГ.

Заболеваемость стойкой легочной гипертензией колеблется в диапазоне 0,4-6,8 на 1000 живорождений в США и 0,43 - 6 на 1000 живорождений в Соединенном Королевстве, при высоком уровне летальности от 4 до 33% [2, 3].

ЭТИОЛОГИЯ

Основные причины развития ПЛГ:

- гипоплазия легких вследствие диафрагмальной грыжи
 - пневмония, особенно вызванная стрептококками группы В
 - аспирация мекония или околоплодных вод
 - переносимость
 - повышенная вязкость крови (полицитемия, гиперфибриногенемия)
 - репираторный дистресс- синдром
 - асфиксия
 - задержка внутриутробного развития вследствие плацентарной недостаточности
 - прием матерью нестероидных противовоспалительных средств
 - синдром утечки воздуха (пневмоторакс, интерстициальная эмфизема)
 - транзиторное тахипное новорожденных
- («black lung»PPHN) – идиопатическая стойкая легочная гипертензия («черное легкое»)
- врожденные аномалии легких, в частности альвеолярная капиллярная дисплазия

ПАТОГЕНЕЗ

Фетальная и постнатальная циркуляция плода отличается тем, что легочные и системные цепи работают параллельно. Как правый, так и левый желудочки извергают кровь в аорту с последующей перфузией плаценты, эмбриональным органом оксигенации. Правый желудочек является доминирующим, и кровь шунтируется справа налево через овальное отверстие и артериальный проток, главным образом минуя легкие, которые не участвуют в газообмене.

Напротив, зрелая постнатальная циркуляция действует последовательно. Весь венозный возврат проходит через правую сторону сердца и в легкие, где происходит обмен газом. Оксигенированная кровь возвращается к левой стороне сердца и обеспечивает системную циркуляцию для доставки кислорода в ткани.

Основные изменения кровообращения происходят при рождении, когда орган газообмена переходит из плаценты в легкие. При нормальных обстоятельствах прогрессирующее падение ЛСС сопровождается немедленным повышением системного сосудистого сопротивления. В течение короткого периода существует переходная схема кровообращения, которая сочетает в себе функции как плодового, так и постнатального кровообращения. Снижение отношения ЛСС / ССС приводит к устойчивому увеличению кровотока в легких и поглощению кислорода в легких.

Нормальная адаптация к внеутробной жизни требует быстрого увеличения легочного кровотока при рождении, чтобы обеспечить участие легких в газообмене.

Легочная гипертензия с уменьшенным легочным кровотоком является нормальным физиологическим состоянием у плода, потому что плацента, а не легкие, служит органом газообмена. Комплекс факторов, таких как заполненные жидкостью легкие, гипоксическая вазоконстрикция легких и циркулирующие сосудосуживающие средства, такие как эндотелин-1, и

продукты пути простагландина (то есть лейкотриена и тромбоксана), все играют значительную роль в поддержании высокого фетального ЛСС. Стойкая легочная гипертензия новорожденного может быть при тяжелых паренхиматозных заболеваниях легких, таких как синдром аспирации мекония (с асфиксией или без асфиксии), респираторный дистресс-синдром, пневмония, сепсис.

Стойкая легочная гипертензия новорожденного часто осложняется гипоплазией легких (недоразвитость) из-за олигогидрамниоза или врожденной диафрагмальной грыжи или внутренней обструкции (полицистемия с гипервязкостью крови). Эти факторы приводят к неспособности разрешить фетальную легочную гипертензию и ведут к сохранению легочной гипертензии или ПЛГН. Высокие значения ЛСС уменьшают кровоток в легких, потому что кровь идет по пути наименьшего сопротивления. Неравномерность вентиляции и перфузии и внелегочное шунтирование деоксигенированной крови справа налево через ООО и ОАП приводят к цианозу. Сатурация кислорода на нижних конечностях на 5% - 10% ниже, чем на верхней конечности и выявляется при шунтировании крови из легочной артерии в аорту через ОАП. Если ОАП закрыт и шунт исключительно находится на уровне ООО, степень цианоза сходна как на верхней, так и на нижних конечностях. Лабильная гипоксемия (выраженное изменение насыщения кислородом с минимальным или отсутствием изменений в настройках вентилятора или фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2)), характерна для ПЛГН и обусловлена изменением объема вторичного шунта к незначительным изменениям в тонком балансе между ЛСС и системным сосудистым сопротивлением. Ниже приведены несколько клинически важных условий, связанных с ПЛГН.

Хотя ПЛГН традиционно считается заболеванием доношенных и «поздних недоношенных» новорожденных, она все чаще диагностируется у крайне недоношенных детей. У некоторых недоношенных новорожденных с

РДС ПЛГН развивается в первые несколько дней после рождения, тогда как у недоношенных детей с БЛД легочная гипертензия может быть диагностирована позже и даже после выписки из родовспомогательного учреждения. Легочная артериальная гипертензия, осложняющая БЛД, представляет собой процесс, несколько отличающийся от ПЛГН и имеющий тенденцию к значительному затягиванию заболевания. Это, по-видимому, является следствием более тонкого слоя легочных капилляров при перестройке структуры легких при новой форме БЛД ремоделирования легочных сосудов. Изменения сосудов затрудняют лечение и значительно повышают тяжесть осложнений.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЛГ

Клиническая картина стойкой легочной гипертензии включает:

- Изменчивую гипоксемию и цианоз, не соответствующие тяжести одышки, но усиливающиеся при нагрузке.
- Более высокую насыщенность кислородом крови артерий правой руки (преддуктальной), чем артерий ног (постдуктальной). РаО₂ крови правой лучевой артерии значительно превышает РаО₂ пупочной артерии. Однако, если сброс происходит преимущественно через овальное окно, разница насыщенности кислородом и РаО₂ крови пре- и постдуктальных артерий отсутствует.
- Увеличение тени сердца на рентгенограммах грудной клетки. Сопутствующие заболевания (респираторный дистресс-синдром, врожденная диафрагмальная грыжа) приносят в рентгенологическую картину свои особенности. Для идиопатической стойкой легочной гипертензии характерно обеднение сосудистого рисунка («черное легкое»)
- Эхокардиография играет важную роль в исключении врожденного порока сердца и подтверждении диагноза стойкой легочной гипертензии.

Эхокардиографическая картина последней включает право-левый сброс крови через овальное окно и артериальный проток, недостаточность трехстворчатого клапана, гипертрофию правого желудочка, смещение межжелудочковой перегородки влево, удлинение систолы правого желудочка.

Основными клинико-диагностическими критериями ПЛГН являются

- Стойкий центральный цианоз
- Тахипноэ, часто не сопровождающееся втяжением уступчивых мест грудной клетки
- Нормотензия, затем артериальная гипотензия
- При аускультации сердца: систолический шум на ЛА
- акцент II тона над легочной артерией, на фоне приглушения I тона
- Рефрактерность к оксигенотерапии
- Высокая вероятность неэффективности конвенциональной вентиляции

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ НЕКОТОРЫХ ВРОЖДЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.

Врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ) является дефектом развития диафрагмы, которая отделяет грудную клетку и живот и является наиболее важной причиной гипоплазии легких, приводящей к ПЛГН. ВДГ имеет смертность от 20% до 30%, а степень ассоциированной легочной гипоплазии и тяжести легочной гипертензии остаются основными определяющими факторами выживания. Несмотря на значительное улучшение выживаемости ПЛГН в результате других причин, смертность и потребность в ЭКМО остаются высокими у младенцев с ВДГ.

Альвеолярная капиллярная дисплазия (АКД) редкая летальная врожденная аномалия, характеризующаяся нарушением строения легочных сосудов: утолщением межалвеолярных перегородок и уменьшением

количества мелких артерий и капилляров в легочной паренхиме. Она представляет собой респираторную недостаточность и стойкую ПЛГН с первых дней жизни, приводя к тяжелой гипоксии вследствие сброса крови справа налево и приводя к смертности почти в 100% случаев [4]. Гистологическое исследование легочной ткани остается золотым стандартом для диагностики. Возможность биопсии легкого для исключения АКД следует рассматривать для новорожденных, у которых не улучшается клиническая ситуация в результате традиционного лечения, а также нет признаков ухода с ЭКМО.

В настоящее время имеются данные о том, что у ряда пациентов есть генетическая предрасположенность к формированию лёгочной артериальной гипертензии. К генетически обусловленным вариантам относятся **идиопатическая (первичная), врождённая (наследственная) лёгочная гипертензия**, а также некоторые случаи вторичной лёгочной гипертензии при врождённых пороках сердца [5-7]. К наиболее часто встречающимся видам генных мутаций, способствующим развитию лёгочной артериальной гипертензии относятся мутации:

- генов рецептора II типа морфогенетического белка костной ткани (BMPR2),
 - рецептора I типа морфогенетического белка костной ткани (BMPR1),
 - протеинов SMAD,
 - рецептора I типа активин-подобной киназы (ACVRL1),
- относящихся к суперсемейству трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [8,9].

В основе патогенетического механизма генетически обусловленной лёгочной артериальной гипертензии лежит избыточная пролиферация гладкомышечных клеток сосудов лёгочного русла за счёт чего происходит утолщение интимы и адвентиция сосудов, а также активация апоптоза эндотелиоцитов лёгочных капилляров. Пенетрантность обнаруженных

мутаций может быть разной. Так при наследственной форме лёгочной артериальной гипертензии у 80% родственников, являющихся носителями мутантного гена BMPR2, лёгочная артериальная гипертензия не развивается [6]. В эксперименте на животных показано, что развитие заболевания у носителей мутантного гена BMPR2 может происходить под влиянием дополнительных провоцирующих факторов, таких как воздействие гипоксии или воспаления, тогда как у лиц с мутациями гена ACVRL1 лёгочная артериальная гипертензия развивается спонтанно [10,11].

У детей лёгочная артериальная гипертензия нередко входит в структуру генетических синдромов. Так, до 13% случаев лёгочной гипертензии в младенческом возрасте наблюдается при хромосомных заболеваниях, в первую очередь при трисомии по 21-й паре хромосом [5].

Исследования последних лет указывают на взаимосвязь развития лёгочной артериальной гипертензии с полиморфными вариантами гена, кодирующего фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Фактор роста эндотелия сосудов является ключевым медиатором ангиогенеза. VEGF специфически воздействует на эндотелиальные клетки и способствует усиленному ангиогенезу, сосудистой проницаемости и росту эндотелиальных клеток. Биологическая роль VEGF в развитии лёгочной артериальной гипертензии заключается в изменении архитектоники сосудистой стенки [12].

ДИАГНОСТИКА

При гипоксемии дифференциальная диагностика ВПС и ПЛГН имеет важнейшее значение. Первоначальная оценка должна включать тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование. Одновременно необходимо измерить предуктальную и послдуктальную сатурацию, провести рентгенографию грудной клетки и анализ газов в артериальной крови. Гипоксемия, несоразмерная тяжести паренхиматозного заболевания на

рентгенограмме грудной клетки, может привести к мысли об идиопатической ПЛГН (или «синего» типа ВПС). Для дифференциации ПЛГН от ВПС важно измерить сатурацию и парциальное напряжение кислорода. Различия в сатурации от 5% до 10% или парциального напряжения кислорода различия составляют в размере 10-20 мм рт. ст. между правой верхней конечностью и нижними конечностями считаются значительными. У новорожденных с ПЛГН и шунтированием крови справа налево данные показатели как на правой руке, так и на правой ноге будут низкими. И наоборот, младенцы с ОАП и коарктацией аорты могут иметь различия в этих показателях. При ПЛГН гипоксемия часто лабильна, в отличие от постоянной гипоксемии, наблюдаемой при «синих» ВПС. Тест на гипероксию (измерения газов крови в артериальной крови через 15 минут воздействия 100% кислорода) и тест на гипероксию-гипервентиляцию (гипероксия и последующий алкалоз, вызывающие вазодилатацию легких и улучшающие показатели парциального напряжения кислорода в артериальной крови) в настоящее время не практикуются из-за известных побочных эффектов гипероксии и алкалоза. Этих тестов можно избежать, подтвердив повышение давления в легочной артерии при помощи ранней эхокардиографии.

Индекс оксигенации (среднее давление в дыхательных путях [$\text{см H}_2\text{O}$] $\times$ вдыхаемая фракция O_2 [FIO_2] $\times 100 / \text{ПаO}_2$) используется для оценки тяжести заболевания и определения сроков вмешательств (в частности, для ингаляционного оксида азота [индекс оксигенации 15—25] и экстракорпоральной мембранной оксигенации [ЭКМО — индекс оксигенации > 40]).

ЛЕЧЕНИЕ ПЛГН

Ключевые факторы ранней терапии ПЛГН:

- Строгий лечебно-охранительный режим
- Респираторная помощь
- Гемодинамическая терапия: волевическая поддержка, инотропная терапия
- Ингибиторы фосфодиэстеразы
- Контроль и коррекция гемостаза
- Антибактериальная терапия
- Контроль эффективности по данным КОС и Эхо-КГ

Лечебно – охранительный режим

Обеспечить термонейтральное окружение. По возможности максимально исключить любые манипуляции и заборы анализов, обеспечить адекватную аналгезию. 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, 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.

Искусственная вентиляция легких

Для обеспечения адекватного газообмена в легких и избежания баротравмы и вольюмотравмы, рекомендуются мягкие стратегии вентиляции с оптимальным РЕЕР, относительно низким пиковым давлением на вдохе или дыхательным объемом [13]. У новорожденных с тяжелыми заболеваниями легких часто используется высокочастотная вентиляция для оптимизации инфляции и минимизации травм легких [14]. Если пиковое давление на вдохе превышает 25-28 см Н₂О или дыхательный объем, превышающий 6 мл /кг, необходимы для поддержания Ра СО₂ менее 60 мм

рт. ст., то рекомендуется перейти на высокочастотную (струйную или осцилляторную) вентиляцию. В клинических исследованиях сочетание высокочастотной вентиляции с использованием вдыхаемого оксида азота (iNO) приводило к наибольшему улучшению оксигенации при ПЛГН, связанной с диффузной паренхиматозной болезнью легких, такой как РДС и пневмония, но не имело преимуществ при идиопатическом ПЛГ или БЛД [15].

Гемодинамическая терапия

Волемическая нагрузка необходима только для пациентов с недостаточностью преднагрузки. Рекомендуется использовать эхокардиографическую оценку гемодинамики. Волемическая нагрузка коллоидами и / или кристаллоидами не должна использоваться у пациентов с кардиогенным шоком.

Инотропная терапия ПЛГН

Добутамин. Добутамин признан «золотым стандартом» лечения ПЛГ. Добутамин представляет собой синтетический катехоламин, который действует по существу на β -рецепторы, создавая адренергический эффект. Добутамин является вторым наиболее часто используемым инотропом для лечения гипотонии у недоношенных детей считается, что он обладает теми же преимуществами, что и дофамин, но без периферического сосудосуживающего эффекта.

Эпинефрин

Низкие дозы (менее 0.03 мг/кг/мин) -

- инотропный эффект (β 1-рецепторы) - рост АД;
- хронотропный эффект (α 1-рецепторы) - рост ЧСС;
- обусловленный стимуляцией β 2-рецепторов системный и легочный вазодилатирующий эффект - уменьшение времени «бледного пятна», рост диуреза, снижение FiO_2 и ДЛА.

Высокие дозы – (более 0.03 мг/кг/мин)

- вазопрессорный эффект системный и легочный (α -адренегический)
- рост ДЛА и ужесточение параметров ИВЛ;
- Рост резистентности мезентериального кровотока;
- Гипергликемия и лактатацидоз.

При рефрактерном к допмину, добутамину и объему шоке доза от 0.05 до 0.3 мкг/кг/мин.

Необходимость в увеличении доз вазопрессоров в динамике ассоциируется с тяжестью процесса и ПЛГ. Также происходит активация α -рецепторов. Это требует рассмотрения вопроса о пересмотре гемодинамической терапии и обсуждения применения ингибиторов ФДЭ.

Ингибиторы фосфодиэстеразы.

Милринон. Модификация уровней циклических нуклетидов при применении данных препаратов такова. Рост концентрации цАМФ в миокарде приводит к росту ударного объема, минутного объема. Повышение концентрации цГМФ в гладких мышцах легочных сосудах ведет к дилатации и снижению ДЛА.

Доза от 50 мкг/кг за 20 мин до 75 мкг/кг за 60 минут. Поддерживающая доза - 0,25-0,75 мкг/кг/мин

Для недоношенных менее 30 недель дозировка 0,75 мкг/кг в течение 3 часов, далее титрование 0,2 мкг/кг/мин.

Из побочных эффектов возможны тромбоцитопения, аритмия. Нельзя вводить данный препарат в артериальный пупочный катетер.

Нагрузочная доза милринона (50 мкг / кг) в течение 60 минут с последующим инфузией (0,33-0,99 мкг / кг / мин) в течение 24-72 часов. Пример расчет дозы представлен в Приложении 4.

Силденафил

В настоящее время в лечении пациентов с ПЛГ в качестве одних из наиболее перспективных препаратов могут рассматриваться силденафил и

тадалафил. Исследования с силденафилом продолжаются очень активно, становятся все более масштабными и собирают все больше новых данных о перспективах монотерапии этим препаратом и его использования в комбинации с другими средствами для лечения легочной гипертензии. На данный момент FDA США одобрило применение силденафила в дозе 20 мг 3 раза в день перорально у взрослых с легочной артериальной гипертензией. В Европе утверждены аналогичные дозировки, однако долгосрочный эффект наблюдается при их повышении до 40–80 мг 3 раза в день

Исследования показали улучшение индекса оксигенации и снижение смертности в группах детей с применением силденафила (5,9% против 44%) в дозе 0,4 мг/кг за 3 часа, и далее 0,067 мг/кг/час перорально 0,5-2,0 мг/кг каждые 6-12 часов.

В одном из исследований [Perez KM et al., 2015] оценивалось раннее использование силденафила (после 7-го дня жизни) у недоношенных детей для профилактики БЛД [16]. Оптимальная доза силденафила в форме для орального применения у новорожденных и детей является предметом дискуссий. Британский национальный формуляр для детей советует вводить дозы от 0,5 мг/кг до 2 мг кг каждые 6 часов [17]. Клиническими показателями успешного ответа являются улучшенные показатели оксигенации, а именно увеличение сатурации кислорода на 10% с уменьшением разницы между значениями пре- и постдуктальной сатурации. Время ответа может варьироваться от 20 минут до 3 часов после перорального приема. Оптимальная продолжительность лечения пока не определена, и важно наблюдать индивидуальный ответ с тем, чтобы прекращать прием лекарств после четкого ответа организма и улучшения клинических и лабораторных показателей. Лечение следует также прекратить после 6-8 доз, если нет улучшения. Также снижение дозы или прекращение лечения необходимо, если гипотония развивается, несмотря на инотропную поддержку.

В случаях, когда лечение ингаляционным илопростом, применение ЭКМО или ингаляции оксида азота INO невозможны, пероральный силденафил может быть альтернативным вариантом терапии при лечении ПЛГН. Исследование M.AbdulRahman. et al. 2017 [18] показало, что в 9 случаях организм детей отвечал на оральный силденафил. Это также было показано и в более ранних исследованиях. Доза варьировалась от 0,3-1 мг/кг каждые 6-8 часов. У пациентов исчезала кислородозависимость в течение от 10 до 14 дней без серьезных побочных эффектов. Только одному ребенку в этом исследовании требовались ингаляции оксида азота вместе с механической вентиляцией.

Критерии эффективности лечения:

- Ликвидация артериальной гипотензии (нормативные значения представлены в Приложении 1)
- Отсутствии снижения пульсового давления
- Диурез более 2 мл/кг/час
- Симптом бледного пятна менее 2 секунд
- Нормализация сердечного выброса
- Снижение ДЛА
- Снижение концентрации лактата
- «Смягчение» параметров ИВЛ
- Снижение общего периферического сопротивления (ОПС)

За последние два десятилетия диагностика и лечение ПЛГН значительно улучшились. Акцент сместился с гипероксигенации и гипервентиляции на улучшенные, более щадящие стратегии вентиляции, чтобы оптимизировать «раскрытие» легких и минимизировать токсические эффекты кислорода. Также используется пермиссивная («разрешительная») гиперкапния в сочетании с терапевтическим использованием препаратов экзогенного сурфактанта и ингаляции оксида азота. Эти изменения привели к

значительному уменьшению числа новорожденных с ПЛГН, которым потребовалась ЭКМО.

Две проблемы, остающиеся очень актуальными включают в себя ведение пациентов при легочной гипоплазии и легочной гипертензии при ВДГ и легочной гипертензии у недоношенных детей, связанной с БЛД. В настоящее время изучаются новые легочные вазодилататоры, в частности антиоксиданты (супероксиддисмутаза), растворимые гуанилатциклазные активаторы и ингибиторы рокиназы. В то же время многие родовспомогательные учреждения по всему миру не могут позволить себе проверенные, но дорогостоящие методы лечения, такие как ингаляции оксида азота и ЭКМО. Необходимы дальнейшие исследования для разработки соответствующих экономически эффективных стратегий для улучшения лечения легочных сосудистых заболеваний, связанных с такими состояниями, как аспирационная пневмония и тяжелая асфиксия, особенно в развивающихся странах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gersony WM, Due GV, Sinclair JC: «PFC» syndrome (persistence of fetal circulation). *Circulation* 40:3-9, 1969.
2. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*. 2000; 105(1, pt 1): 14–20
3. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev*. 2015; 16(3): 157–161
4. Fan L.L., Deterding R.R., Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited // *Pediatr Pulmonol*. – 2004. – Vol. 38(5). – P. 369-378.
5. Machado R.D., Eickelberg O., Elliott C.G. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1: S32—S42.
6. Pfarr N., Fischer C., Ehlken N. et al. Hemodynamic and genetic analysis in children with idiopathic, heritable, and congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. *Res Res*. 2013; 14: 3.
7. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2012; 122:12: 4306—4313.
8. Deng Z., Morse J.H., Slager S.L. et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737—744.
9. Humbert M., Deng Z., Simonneau G. et al. BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. *Eur Res J* 2002; 20: 518—523.
10. Chida A., Shintani M., Nakayama T. et al. Missense mutations of the BMPR1B (ALK6) Gene in Childhood Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J* 2012; 76: 1501—1508.

11. Roberts K.E., McElroy J.J., Wong W.P. et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 371—374.
12. Sitbon O, Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev* 2012;21:321-7.
13. Wung JT, James LS, Kilchevsky E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. *Pediatrics*. 1985;76(4):488–494
14. Kinsella JP, Abman SH. Clinical approaches to the use of high-frequency oscillatory ventilation in neonatal respiratory failure. *J Perinatol*. 1996;16(2, pt 2 suppl): S52–S55.
15. 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(1, pt 1):55–62
16. Perez K.M., Laughon M. Sildenafil in Term and Premature Infants: A Systematic Review of the evidence. *Clin Ther*. 2015 Nov1;37(11):2598-2607.
17. Hakam Yaseen, Maha Darwich, and Hossam Hamdy. Is Sildenafil an Effective Therapy in the Management of Persistent Pulmonary Hypertension? *J.Clin.Neonatol*. 2012 Oct-Dec; 1(4): 171–175.
18. AbdulRahmanM. Alnemri. *Saudi Med J*. 2017 January; 38(1): 97–100. Black lung persistent pulmonary hypertension of the newborn Saudi experience with sildenafil and nitric oxide.
19. Kahveci H, Yilmaz O, Avsar UZ, Ciftel M, Kilic O, Laloglu F, Ozturk K. Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Dec ;49(12):1205-13.
20. McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Jan;14(1):74-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23132395>.

Приложение 1

Нормативные значения артериального давления у доношенных детей

Возраст	Систолическое давление(mmHg)	Диастолическое давление (mmHg)	Mean (mmHg)
1 час	70	44	53
12 часов	66	41	50
1сут (сон)	70+/-9	42+/-12	55+/-11
1 сут (бодрствование)	71+/-9	43+/-10	55+/-9
3 сут (сон)	75+/-11	48+/-10	59+/-9
3 сут (бодрствование)	77+/-12	49+/-10	63+/-13
6 сут (сон)	76+/-10	46+/-12	58+/-12
6 сут (бодрствование)	76+/-10	49+/-11	62+/-12
2 недели	78+/-10	50+/-9	
3 недели	79+/-8	49+/-8	
4 недели	85+/-10	46+/-9	

Нормативные значения артериального давления у недоношенных детей

Сутки жизни	Systolic range (mmHg)	Diastolic range (mmHg)
1	48-63	25-35
2	54-63	30-39
3	53-67	31-43
4	57-71	32-45
5	56-72	33-47
6	57-71	32-47
7	61-74	34-46

Расчет объема препаратов для пролонгированной
×инфузии можно проводить по формуле:

$$\text{мл} = \frac{D \times m \times T}{C}$$

D - доза препарата- мкг/кг/мин;

m - масса тела - кг;

T - время инфузии - мин;

C- содержание препарата в 1 мл - мкг.

Дозировка Dopamine

Доза мкг/кг/мин	Рецептор	Клинический эффект
0,5 – 2,0	<i>DA1, DA2</i>	Увеличение почечного, коронарного мезентериального кровотока
2,0 – 6,0	β_1 - β_2	инотропный, хронотропный
6,0 – 10,0	α_1 - α_2	рост ОПС

Клинические случаи

Ребенок Е.

Роды 14.04. 2016. Оценка по шкале Апгар 2/ИВЛ.

Диагноз: Пневмония. Перераспределительный рефрактерный шок. ПЛГ 95 мм. рт. ДВС.

Sildenafil 4 мг через 6 часов. 14,15 04. в желудок через зонд

Таблица 1 - Клинико-лабораторные показатели ребенка Е.

ИВЛ	14.04.	15.04.	16.04.
Freq. 1/min	65	50	
FiO ₂ %	100	92-40	60-35
P _{in}	35	30	24
PEEP	5	5	5
T _{in}	0,4	0,4	0,4
T _{in} :T _{ex}	1:2,3	1:1,3	1:1,3
Dopmin µg/kg/min	20	20	10
Dobutamin µg/kg/min		20	10
Epinephrin µg/kg/min	0,5	0,5	0,1
Давление в ЛА mmHg	95	75	

Ребенок Д.

Роды 05.09.2018. Оценка по шкале Апгар 0.

Диагноз: Врожденный сепсис. Перераспределительный рефрактерный шок.

Абдоминальный и плевральный компартменты. ПЛГ 85 мм.рт. ДВС. рН 6,9
сЛас 20 рСО₂ Нагрузочная доза милринона (75мкг / кг) в течение 60 минут с
последующим инфузией (0,75-0,5-0,3 мкг / кг / мин) в течение 13 суток.

НFOV. Стабилизация к 20. 09. 2018.

Приложение 4

Пример расчета дозы милринона для ребенка массой 3 кг

1 мг/мл 1000 мкг/мл - флакон

Доза насыщения 75 мкг/кг за 1 час

Доза поддержки 0,5 мкг/кг/мин на 24 часа

Максимальная концентрация 200 мкг/мл

Рабочая концентрация 100 мкг/мл

Доза насыщения 225 мкг

Milrinon 2,2 мл

Sol. Natrii chloridi 0,9% - 8,0 (скорость инфузии 10мл/час).

Доза поддержки 0,5 мкг/кг/мин на 24 часа

Учебное издание

Шишко Георгий Александрович

Крастелева Ирина Михайловна

Сапотницкий Алексей Вячеславович

Сухарева Анастасия Павловна

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 26.12. 2018. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,63 Уч.- изд. л. 1,24 Тираж 100 экз. Заказ 19

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

**Г.А.Шишко, И.М. Крестелева, А.В. Сапотницкий,
А.П. Сухарева,**