

Клинические рекомендации

## **Гемодинамически значимый артериальный проток у недоношенного новорожденного**

Кодирование по Международной P29.3  
статистической классификации  
болезней и проблем, связанных  
со здоровьем:

Возрастная группа: дети

Год утверждения: 202\_

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН)
- Общественная организация «Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины» (РАСПМ)

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	9
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	10
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	11
2.1 Жалобы и анамнез.....	13
2.2 Физикальное обследование .....	13
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	14
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	16
2.5. Иные диагностические исследования .....	18
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	19
3.1 Консервативное лечение .....	19
3.2. Хирургическое лечение .....	30
3.3 Иное лечение .....	37
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	39

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	39
6. Организация оказания медицинской помощи .....	40
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	41
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	41
Список литературы.....	43
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	60
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	62
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	67
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	68
Приложение В. Информация для пациента .....	69
Приложение Г1. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	70
Приложение Г2. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	71
Приложение Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	72

## Список сокращений

- БКК-большой круг кровообращения  
БЛД – бронхолегочная дисплазия  
ВЖК-внутрижелудочковое кровоизлияние  
ВПВ – верхняя полая вена  
ВПС – врожденный порок сердца  
ВЧОВЛ - высокочастотная вентиляция легких  
ГВ - гестационный возраст  
ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток  
ДЦП - детский церебральный паралич  
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт  
КДР – конечный диастолический размер  
КСР - конечный систолический размер  
ЛА – легочная артерия  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛЛА - левая легочная артерия  
ЛП - левое предсердие  
МАР - mean airway pressure- среднее давление в дыхательных путях  
МКК - малый круг кровообращения  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
НСГ- нейросонография  
НЭК – некротизирующий энтероколит  
ОАП – открытый артериальный проток  
ОНМТ – очень низкая масса тела (менее 1500г)  
ЭНМТ- экстремально низкая масса тела (менее 1000г)  
ОПН – острая почечная недостаточность  
ПВЛ-перивентрикулярная лейкомаляция  
РДС – респираторный дистресс синдром  
СВ – сердечный выброс  
ЦОГ – циклооксигеназа  
Шкала ASA- шкала Американского общества анестезиологов  
Ао-аорта  
FiO2- фракция кислорода во вдыхаемой смеси  
La-левое предсердие

La/Ao-отношение левого предсердия к корню аорты

RI- индекс резистентности

Z-score- Standart score-статистическая величина, показывающая сколько стандартных отклонений составляет его разброс относительно среднего значения

Vmax — пиковая систолическая скорость

Vmin — конечная диастолическая скорость

VKДЛЛА — конечная диастолическая скорость на ЛЛА

VCPЛЛА — средняя скорость на ЛЛА

ВДВЛВ — скорость диастолической волны на легочных венах

КДРЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка

СВЛЖ — сердечный выброс ЛЖ,

СВЛЖ/ВПВ — отношение СВЛЖ к кровотоку в верхней полой вене

Е/А — отношение пиков ранней (Е) и поздней (А) скоростей трансмитрального потока

ВИР (IVRT) — время изоволюмического расслабления левого желудочка

S`МЖП — максимальная систолическая скорость движения миокарда межжелудочковой перегородки

ЦДК — цветное доплеровское картирование

PW — импульсный доплер

CW — постоянно-волновой доплер

TDI PW — спектральный тканевой доплер

IQ-(англ.intelligence quotient)-коэффициент умственного развития

## Термины и определения

**Артериальный проток** – это анатомический канал, соединяющий левую лёгочную артерию и нисходящий отдел аорты, позволяющий насыщенной кислородом крови из плаценты обходить ненаполненные воздухом легкие плода и поступать в системный кровоток. Артериальный проток поддерживается открытым на протяжении всей жизни плода[1].

**ГЗФАП** (гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток) - это функционирующий артериальный проток большого диаметра с направлением сброса из аорты в легочную артерию, функционирование которого у глубоко недоношенных новорожденных сопровождается значительными нарушениями центральной и регионарной гемодинамики, выявляемыми посредством эхокардиографии [2].

**Функционирующий артериальный проток (открытый артериальный проток)** – это артериальный проток, функционирование которого сохраняется после рождения и не сопровождается дополнительными аномалиями развития сердечно-сосудистой системы

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

ГЗФАП - это функционирующий артериальный проток у недоношенного ребенка с направлением сброса из аорты в легочную артерию, функционирование которого сопровождается клиническими или эхографическими признаками гиперволемии легких и системной гипоперфузии, приводящей к нарушению перфузии в кишечнике, почках и головном мозге. Персистирование ГЗФАП связано с многочисленными неблагоприятными исходами и осложнениями, такими как высокий уровень смертности, длительная зависимость от искусственной вентиляции легких (ИВЛ), бронхолегочная дисплазия (БЛД), некротический энтероколит (НЭК), нарушение функции почек, внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) и детский церебральный паралич (ДЦП).

Согласно современным исследованиям, установлена прямая связь наличия ГЗФАП и развития ВЖК у крайне незрелых глубоко недоношенных новорожденных [3].

### **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Функционирование артериального протока является основным компонентом фетального кровообращения, осуществляющим связь между легочной артерией и аортой в условиях, когда легкие ребенка не функционируют, а органом газообмена является плацента. Направление тока крови по протоку определяется высоким сопротивлением сосудов легких и низким сопротивлением сосудов плаценты. Кровь направляется справа налево – из легочной артерии в аорту.

После рождения и первого вдоха, происходит падение давления в легочных сосудах и увеличение системного сосудистого сопротивления, в результате чего меняется направление тока крови по протоку - слева направо (из аорты в легочную артерию). При этом артериальный проток под действием кислорода спазмируется, но его немедленного закрытия не происходит. Срок спонтанного закрытия артериального протока пропорционален гестационному возрасту, в среднем - в возрасте 71 суток жизни для новорожденных <26 недель гестации и 6 суток жизни для новорожденных > 30 недель гестации[4]

К функциональному закрытию артериального протока, которое продолжается в течение следующих 24-72 часов, ведет целый ряд механизмов, в том числе утолщение интимы и спазмирование сосуда [5]. У доношенных детей обычно артериальный проток сужается сразу после рождения и становится функционально закрытым к 72 часам жизни с последующим анатомическим ремоделированием [6]. В дальнейшем, в связи с прекращением тока крови по протоку, закрываются сосуды, кровоснабжающие мышечную стенку, ишемия приводит к апоптозу клеток гладкомышечной оболочки сосуда. Процесс анатомического закрытия протока происходит в течение первой недели жизни, затем превращение протока в артериальную связку занимает несколько месяцев. В то же время у новорожденных очень низкой и, особенно у детей экстремально низкой массы тела, часто наблюдается нарушение механизмов закрытия артериального протока. Анатомическое закрытие протока происходит в течение первой недели жизни.

К материнским факторам риска развития ГЗФАП относятся: отсутствие антенатальной профилактики стероидами, хорионамнионит и преэклампсия у матери. К постнатальным факторам: недоношенность, асфиксия в родах, низкая масса тела при рождении, развитие позднего неонатального сепсиса, перегрузка жидкостью в течение первых дней жизни, тромбоцитопения в первые сутки жизни, потребность в ИВЛ и терапия сурфактантом [7–14]

Определено сложное взаимодействие факторов, влияющих на длительное функционирование ОАП: повышенная чувствительность к сосудорасширяющим эффектам простагландина E2 (PGE2), менее развитая мышечная стенка артериального протока, транзиторная недостаточность надпочечников и нарушение функции тромбоцитов [4].

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Крайне незрелые недоношенные новорожденные подвергаются наибольшему риску развития ГЗФАП: у новорожденных гестационного возраста (ГВ) 23-24 недели в 93%; у новорожденных ГВ 25-26 недели - в 64%, ГВ 27-28 недели - в 21 % случаев [15]. Частота развития обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении. Определено, что самопроизвольное закрытие ОАП на восьмые сутки жизни встречается в 94% у новорожденных массой тела при рождении >1000 г, у новорожденных ЭНМТ - в 34% случаев [16,17].

Глубоко недоношенные новорожденные гестационного возраста 23 - 26 недель относятся к группе высокого риска развития массивного легочного кровотечения и ВЖК в



первые 72 часа жизни, связанных с функционированием ГЗФАП. У крайне незрелых недоношенных новорожденных при развитии ГЗФАП риск смертности увеличивается в 8 раз [18].

ОАП остается открытым в возрасте семи суток жизни у 87% новорожденных ГВ 24 недели, у 65% новорожденных ГВ 25-28 недель и у 2% новорожденных ГВ старше 29 недель [19]. В 30% случаев отмечается повторное открытие ОАП, который может стать гемодинамически значимым с необходимостью медикаментозного или хирургического закрытия [20].

Отсутствие профилактики антенатальными кортикостероидами, развитие респираторного дистресс-синдрома и проведение искусственной вентиляции легких способствуют функционированию ОАП и препятствуют его самопроизвольному закрытию [21].

Изменения в стратегиях респираторной терапии, применение неинвазивной ИВЛ, широкое использование антенатальных стероидов, а также - выжидательной тактики с возможностью спонтанного закрытия ОАП у более зрелых недоношенных новорожденных, привело к уменьшению потребности в медикаментозном и хирургическом лечении ГЗФАП [20].

#### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

R29.3 Задержка закрытия артериального протока у новорождённого

В настоящее время по МКБ-10 код R29.3 применяется для обозначения различных по патофизиологии, лечению и последствиям состояний - «задержка закрытия артериального протока у новорожденного» и «стойкое фетальное кровообращение у новорожденного».

#### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

В зависимости от степени гемодинамической значимости ОАП выделяют легкую, умеренную и тяжелую [22] (см. критерии установления диагноза пункт 2.). Показанием для назначения медикаментозной терапии является умеренная или тяжелая значимость ГЗФАП в сочетании с клиническими признаками. При контроле Эхо-КГ на фоне проведения медикаментозной терапии, легкая степень значимости ГЗФАП является основанием для завершения курса медикаментозной терапии.

## **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Клинические признаки ГЗФАП зависят от величины объема шунтируемой крови, проходящей через артериальный проток, что в первую очередь зависит от системного и легочного сосудистого сопротивления, способности миокарда адаптироваться к увеличению объема шунта и размера артериального протока [23,24]

Клинические проявления ГЗФАП у детей ЭНМТ можно подразделить на два основных аспекта: снижение системного кровотока вследствие «обкрадывания» большого круга кровообращения и повышение кровенаполнения системы легочной артерии, вызванное шунтированием большого количества крови из аорты.

Клинико-лабораторные признаки функционирования артериального протока в первую неделю жизни:

- Зависимость от проведения инвазивной ИВЛ
- Потребность в кардиотонической и/или вазопрессорной терапии
- Признаки переполнения малого круга кровообращения (МКК) по данным рентгенограммы органов грудной клетки и легочное кровотечение
- Олигурия ( $\leq 1,0$  мл/кг/ч) и /или повышение уровня креатинина выше 100 мкмоль/л, признаки непереносимости энтеральной нагрузки (вздутие живота, срыгивания, признаки некротизирующего энтероколита), персистирующий метаболический или лактат-ацидоз (рН 7,1-7,25 и/или BE от -7 до -12)

Клинические признаки ГЗФАП имеют крайне низкую чувствительность и специфичность и отстают по времени появления от эхографических признаков в среднем на двое суток [25].

Существуют шкалы оценки риска развития гемодинамически значимого протока у недоношенных новорожденных, основанные на факторах риска и клинических данных [26]. Балльная система, основанная на клинико-лабораторной оценке, позволяет определить значимость ГЗФАП с 6 часов жизни, необходимость медикаментозного закрытия ГЗФАП и может быть использована в качестве скрининга для определения показаний к Эхо-КГ в отделениях с ограниченными возможностями проведения Эхо-КГ (см. Приложение Г1).

Функционирование ГЗФАП у недоношенных новорожденных может привести к различным гемодинамическим нарушениям, которые проявляются клиническими признаками избыточного кровообращения в легких или системной гипоперфузией. Клиническим проявлением гемодинамической значимости ОАП является наличие диастолической и / или систолической гипотензии. Риск рефрактерной гипотензии значительно увеличивается у недоношенных новорожденных с ГЗФАП [27].

На начальной стадии системной гипотензии, связанной с ГЗФАП, миокард левого желудочка адаптируется к увеличению преднагрузки левого предсердия (из-за увеличения возврата в легочную вену) за счет увеличения своего ударного объема (УО). При ГЗФАП снижается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), уменьшая преднагрузку левого желудочка. Клинически это приводит к широкому пульсовому давлению (нормальный уровень систолического АД за счет повышения сердечного выброса ЛЖ и снижение диастолического давления). На более поздних стадиях левый желудочек не может поддерживать ударный объем, возникает снижение сократительной способности, приводящее к дальнейшему застою в легких, системной гипоперфузии и тяжелому поражению органов-мишеней. Клинически отмечается снижение систолического и диастолического артериального давления. «Феномен обкрадывания» системного кровотока нарушает перфузию органов -мишеней, таких как почки и желудочно-кишечный тракт [28]. Незрелая церебральная ауторегуляция у недоношенных новорожденных с ГЗФАП при гипоперфузии головного мозга приводит к повышению риска ПВЛ [128]. Кроме того, риск раннего внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) (в первые 72 часа жизни) пропорционально возрастает при функционировании ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных [29]. К поздним проявлениям функционирования ГЗФАП относится появление застойной сердечной недостаточности.

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

### *Критерии установления диагноза на основании данных Эхо-КГ*

*Открытый артериальный проток можно считать гемодинамически значимым, если диаметр протока более 1.5 мм, на протоке лево-правый сброс и наличие одного из критериев по данным Эхо-КГ и доплерометрии:  $V_{КДЛЛА} \geq 0.2$  м/с,  $V_{СРЛЛА} \geq 0.42$  м/с,  $V_{ДВЛВ} \geq 0.3$  м/с,  $ЛП/Ао \geq 1.5$ ,  $КДР ЛЖ/Ао \geq 2.1$ ,  $СИлж \geq 200$  мл/кг/мин,  $СИ/кВПВ \geq 4$ ,  $S`МЖП > 10$  см/сек,  $E/A \geq 1$ ,  $IVTR < 40$  мсек, нулевой или ретроградный диастолический*

компонент на периферических артериях. Определение остальных критериев (см. таблица 1, приложение Г3) в дополнение к перечисленным на выбор маркерам помогут оценить степень ГЗФАП как патологического состояния и определиться с тактикой лечения.

Таблица 1. Эхокардиографические критерии диагностики ГЗФАП.

<b>Эхокардиографические критерии диагностики и оценки ГЗФАП</b>				
<b>Эхокардиографические критерии</b>		<b>Степень гемодинамической значимости ОАП</b>		
		<i>легкая</i>	<i>умеренная</i>	<i>тяжелая</i>
<b>(А) Характеристика протока:</b>				
<b>1</b>	Диаметр ОАП, мм (В-режим)	< 1.5	1.5 — 3	> 3
<b>2</b>	ОАП/вес, мм/кг (В-режим)			≥ 1.4
<b>3</b>	ОАП/ЛЛА, мм/мм (В-режим)	< 0.5	0.5 — 1	> 1
<b>4</b>	Направление сброса (PW/CW)	Лево-правый сброс		
<b>5</b>	$V_{max}$ , м/с (PW/CW)	> 2	2 — 1.5	< 1.5
<b>6</b>	$V_{max}/V_{min}$ (PW/CW)	< 2	2 — 4	> 4
<b>(В) Оценка легочной гиперперфузии:</b>				
<b>1</b>	$V_{кд}ЛЛА$ , м/с (PW)	< 0.2	0.2 — 0.5	> 0.5
<b>2</b>	$V_{ср}ЛЛА$ , м/с (PW)			≥ 0.42
<b>3</b>	$V_{дв}ЛВ$ , м/с (PW)	< 0.3	0.3 — 0.5	> 0.5
<b>4</b>	ЛП/Ао* (М-режим)	< 1.5	1.5 — 2	> 2
<b>5</b>	КДР <sub>ЛЖ</sub> /Ао* (М-режим)			≥ 2.1
<b>6</b>	СВ <sub>ЛЖ</sub> (LVO)*, мл/кг/мин (В-режим, ЦДК, PW)	< 200	200 — 300	> 300
<b>7</b>	СВ <sub>ЛЖ</sub> /ВПВ (LVO/SVC)* (В-режим, ЦДК, PW)			≥ 4
<b>8</b>	Е/А* (PW)	< 1	1 — 1.5	> 1.5
<b>9</b>	ВИР (IVRT)*, мсек (PW)	> 40	40 — 30	< 30
<b>10</b>	S`MЖП*, см/сек (TDI PW)			> 10
<b>(С) Оценка системной гипоперфузии:</b>				

1	<b>Диастолический компонент кровотока:</b> — в нисходящей (или в брюшной) аорте, ИЛИ — в чревном стволе (или в верхней брыжеечной) артерии, ИЛИ — в почечных артериях	Антеградный (норма)	Отсутствует (нулевой)	<b>Ретроградный (обратный ток крови)</b>
2	— в передней (или в средней) мозговой артерии (В-режим, ЦДК, PW)	Антеградный	Антеградный	<b>Отсутствует/Ретроградный</b>
<p>*— при <math>ООО &gt; 2</math> мм показатели могут находиться в пределах нормативных значений</p> <p>ЛЛА — левая легочная артерия, <math>V_{max}</math> — пиковая систолическая скорость, <math>V_{min}</math> — конечная диастолическая скорость, <math>V_{кдЛЛА}</math> — конечная диастолическая скорость на ЛЛА, <math>V_{срЛЛА}</math> — средняя скорость на ЛЛА, <math>V_{двЛВ}</math> — скорость диастолической волны на легочных венах, ЛП — левое предсердие, Ао — аорта, <math>КДР_{ЛЖ}</math> — конечный диастолический размер левого желудочка, <math>СВ_{ЛЖ}</math> — сердечный выброс ЛЖ, <math>СВ_{ЛЖ}/ВПВ</math> — отношение <math>СВ_{ЛЖ}</math> к кровотоку в верхней полой вене, <math>E/A</math> — отношение пиков ранней (Е) и поздней (А) скоростей трансмитрального потока, <math>ВИР (IVRT)</math> — время изоволюмического расслабления левого желудочка, <math>S'МЖП</math> — максимальная систолическая скорость движения миокарда межжелудочковой перегородки желудочка, <math>СW</math> — постоянно-волновой доплер, <math>PW</math>-импульсный доплер, <math>TDI PW</math> — спектральный тканевой доплер.</p>				

## 2.1 Жалобы и анамнез

См. 1.6. Клиническая картина

## 2.2 Физикальное обследование

См. раздел 1.6 «Клиническая картина»

- Недоношенному ребенку для выявления ГЗФАП и определения дальнейшей тактики терапии **рекомендуется** проведение визуального терапевтического осмотра [26,30,31].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –3)**

- Недоношенному новорожденному с ГЗФАП перед выполнением оперативного вмешательства **рекомендуется** осмотр врача-анестезиолога-реаниматолога накануне операции с оценкой риска анестезии по ASA [32].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** см. Приложение Г1.

- Недоношенному новорожденному с ГЗФАП **рекомендуется** определение суточного и почасового объема мочи для выявления противопоказаний к терапии и для контроля безопасности при проведении медикаментозного и хирургического лечения [33,34].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *Снижению ренального кровотока способствует функционирование ГЗФАП, а также медикаментозная терапия ибупрофеном\*\*.*

*При диурезе менее 0,6 мл/кг/мин за последние 8 часов проведение медикаментозного закрытия откладывают до восстановления диуреза.*

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

- Недоношенному новорожденному с ГЗФАП **рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с подсчетом тромбоцитов для определения противопоказаний к терапии, для контроля безопасности при проведении консервативного лечения и перед проведением хирургического вмешательства [35,36].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –3)**

**Комментарии:** *Принимая во внимание влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на агрегацию тромбоцитов и способность вызывать тромбоцитопению, при назначении ибупрофена\*\*(код АТХ М01АЕ), количество тромбоцитов менее  $60 \cdot 10^9/л$  является противопоказанием для медикаментозного закрытия ГЗФАП ибупрофеном\*\*.*

- Недоношенному новорожденному с ГЗФАП с целью оценки рисков геморрагических осложнений при подготовке к хирургическому вмешательству **рекомендуется** исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза)[37].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** При дефиците факторов свертывания по данным коагулограммы, сопровождающихся активным геморрагическим синдромом, хирургическое вмешательство может быть начато после проведения антигеморрагической терапии при условии прекращения кровотечения.

- Недоношенному новорожденному с ГЗФАП **рекомендуется** исследование анализа крови биохимического общетерапевтического для выявления противопоказаний к терапии и для контроля безопасности при проведении консервативного лечения и после хирургического лечения [38].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –3)**

**Комментарии:**

-Функционирование ГЗФАП способствует гипонатриемии и повышению креатинина, учитывая влияние на снижение почечного кровотока и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

-Медикаментозная терапия ибупрофеном\*\* может приводить к формированию острого повреждения почек. При уровне креатинина  $\geq 132$  мкмоль/л проведение медикаментозного закрытия ГЗФАП противопоказано. Контроль исследования анализа крови биохимического общетерапевтического рекомендуется до начала медикаментозной терапии ГЗФАП и после проведения первого медикаментозного курса [33,39,40].

-Выраженная гипербилирубинемия, требующая заменного переливания крови, является противопоказанием к медикаментозному закрытию ГЗФАП, учитывая возможность прогрессирования гипербилирубинемии при назначении ибупрофена\*\* [41].

- Недоношенному новорожденному с ГЗФАП после проведения закрытия протока (медикаментозного или хирургического), а также для определения противопоказаний к консервативному или хирургическому лечению **рекомендуется** динамический контроль исследования кислотно-основного состояния и газов крови [42].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)**

**Комментарии:** При функционировании ГЗФАП отмечается метаболический и лактат - ацидоз вследствие гипоперфузии тканей при «обкрадывании» системного кровотока.

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- Для диагностики гемодинамической значимости ОАП и для мониторинга закрытия ОАП при проведении лечения недоношенному ребенку **рекомендуется** проведение эхокардиографии, дуплексного сканирования транскраниальных артерий и вен, дуплексного сканирования брюшной аорты и ее висцеральных ветвей [43–45].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Эхо-КГ целесообразно применять для оценки динамики гемодинамической значимости ОАП, его применение улучшает эффективность медикаментозной терапии (потенциально снижает количество доз ингибиторов ЦОГ) при лечении ГЗФАП и снижает гемодинамические осложнения хирургической коррекции ГЗФАП [46,47]. Эхо-скрининг ГЗФАП приводит к снижению смертности и частоты легочного кровотечения у недоношенных с ГЗФАП [48].

Для оценки степени гемодинамической значимости ОАП необходимо определить:

**-(А) характеристику протока:** диаметр, направление сброса и скорость кровотока на ОАП, систоло-диастолическое отношение (СДО);

**-(В) провести оценку признаков легочной гиперперфузии (один из признаков):** маркеры легочной гиперперфузии —  $V_{КДЛЛА}$ ,  $V_{ДВЛВ}$ , маркеры объемной перегрузки левого сердца — ЛП/Ао и критерии перегрузки давлением — E/A;

**-(С) провести оценку признаков системной гипоперфузии (один из признаков):** оценка доплерометрических показателей на периферических артериях (в нисходящей (или в брюшной) аорте или в чревном стволе (или в верхней брыжеечной) артерии).

Определение остальных критериев (см. таблицу 1, приложение ГЗ) в дополнение к перечисленным на выбор маркерам помогут оценить степень ГЗФАП как патологического состояния и определиться с тактикой лечения.

Кратность проведения Эхо-КГ диагностики у глубоко недоношенных новорожденных:



Первое исследование в 1 с.ж. недоношенным новорожденным <32 недель гестации по возможности медицинской организации;

Второе исследование по возможности на 2 или 3 с.ж. новорожденным ≤ 28 недель гестации в зависимости от вида проводимой респираторной, кардиотонической терапии и срока гестации (на 2 с.ж. возможно проведение Эхо-КГ недоношенным ≤ 26 недель на инвазивной ИВЛ с потребностью в кардиотонической и/или вазопрессорной терапии);

Последующие выполнения Эхо-КГ определяются клиническим состоянием и видом респираторной терапии для оценки динамики признаков значимости ГЗФАП с учетом клинической картины.

С целью выявления уязвимой когорты пациентов и возможности более раннего медикаментозного закрытия, у глубоко недоношенных ГВ ≤ 28 недель возможно применение бальной системы на основании выполнения Эхо-КГ исследования в возрасте от 36 до 48 часов с оценкой клинического состояния и факторов риска на основе следующей формулы:

$(\text{срок гестации(недели)} \times -1,304) + (\text{Диаметр ГЗФАП в мм} \times 0,781) + (\text{СВлж мл/кг/мин} \times 0,008) + (\text{максимальная скорость ОАП в м/с} \times -1,065) + (\text{пик поздней (волна А) скорости трансмитрального потока ЛЖ в см/с} \times -0,470) + 41$ , где 41 - константа формулы.

При сумме баллов  $\geq 5.0$ , возможно рассмотреть назначение раннего целевого лечения ГЗФАП, учитывая высокий риск развития БЛД/смерти [49,50].

- Для определений противопоказаний к хирургическому вмешательству ГЗФАП и с целью контроля после оперативного вмешательства недоношенному ребенку с ГЗФАП **рекомендовано** проведение рентгенографии органов грудной клетки [51].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Выявление напряженного пневмоторакса по данным рентгенографии органов грудной клетки является противопоказанием для проведения оперативного вмешательства ГЗФАП.

После выполнения хирургического лечения целесообразно провести рентгенологическое исследование легких [52].

- Для определения противопоказаний к началу медикаментозного и хирургического лечения и с целью контроля после оперативного вмешательства недоношенному ребенку с ГЗФАП **рекомендуется** проведение нейросонографии [53].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)**

**Комментарии:** При выявлении ВЖК II-III степени лечение может быть начато при условии отсутствия прогрессирования ВЖК в течение 24-48ч.

- Для определения противопоказаний к началу медикаментозной терапии недоношенному ребенку с ГЗФАП **рекомендуется** проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости комплексного [54].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Диагностированный или предполагаемый НЭК или другая хирургическая абдоминальная патология являются противопоказанием к медикаментозной терапии ГЗФАП.

- Недоношенному ребенку с ГЗФАП перед хирургическим вмешательством для определения рисков анестезиологического пособия и после выполнения **рекомендуется** проведение электрокардиографии [55,56].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

## **2.5. Иные диагностические исследования**

- Недоношенному новорожденному с ГЗФАП при проведении медикаментозного или оперативного вмешательства **рекомендуется** проведение суточного прикроватного мониторинга жизненно важных функций (частота сердцебиений и артериальное давление) для оценки сердечно-сосудистых нарушений [57,58] .

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

- Недоношенному новорожденному с ГЗФАП **рекомендуется** измерение массы тела для оценки водной нагрузки при проведении медикаментозного лечения и после хирургического вмешательства [59].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Снижение диуреза менее 0,6 мл/кг/мин за последние 8 часов является противопоказанием к медикаментозному закрытию ГЗФАП.*

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

#### **3.1 Консервативное лечение**

- Недоношенному ребенку с ГЗФАП **рекомендуется** назначение медикаментозной терапии для закрытия ОАП по решению консилиума врачей. Препаратом первой линии является нестероидный противовоспалительный и противоревматический препарат (код АТХ М01А) производный пропионовой кислоты (ибупрофен<sup>\*\*</sup>) (код АТХ М01АЕ) [60].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:**

*Медикаментозное лечение ГЗФАП основано на подавлении синтеза простагландинов – одного из основных факторов, поддерживающих проток открытым. С этой целью используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – ингибиторы циклооксигеназы.*

*Около 70 % глубоко недоношенных детей гестационного возраста (ГВ) ≤ 28 недель получают медикаментозное и/или хирургическое лечение по поводу ГЗФАП [61].*

*По результатам метаанализа выявлено, что медикаментозная терапия снижает риски неблагоприятных клинических состояний, связанных с ГЗФАП, уменьшает потребность в хирургическом лечении и позволяет избежать побочных эффектов и осложнений хирургического вмешательства [62].*

*Согласно ряду проведенных исследований, длительное функционирование ГЗФАП играет значительную роль в ранних гемодинамических осложнениях, таких как легочное кровотечение и внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), в развитии бронхолегочной дисплазии и увеличении смертности, особенно глубоко недоношенных пациентов [18,63–65].*

Также выявлено, что ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных ГВ менее 28 недель является дополнительным фактором риска развития ВЖК и смерти, особенно при отсутствии применения антенатальных стероидов [66].

Метаанализ 2021 года показал, что медикаментозное закрытие ГЗФАП связано со значительным снижением риска ВЖК 3 степени у крайне недоношенных детей (ГВ <28 недель ЭНМТ) [67].

Несмотря на различия по тактике ведения пациентов, показаниями к медикаментозной терапии являются: необходимость в постоянной инвазивной ИВЛ/ВЧОВЛ, застойная сердечная недостаточность, ухудшение функции почек, легочное кровотечение [30].

**Решение о медикаментозном закрытии должно основываться на сочетании показателей эхографического исследования (с возможностью раннего выявления целевой группы для таргетного назначения медикаментозной терапии) и мониторинга клинической картины для принятия целенаправленного клинического решения [22].**

**Показанием для назначения медикаментозной терапии является умеренная или тяжелая значимость ГЗФАП в сочетании с клинической картиной.**

Легкая степень значимости ГЗФАП не является показанием к медикаментозному лечению.

В РФ в настоящее время зарегистрирован только один препарат для закрытия ОАП – ибупрофен\*\* (код АТХ M01AE) для внутривенного введения.

Курс терапии ибупрофеном\*\* состоит из трёх внутривенных введений препарата с интервалами между введениями 24 ч [68].

Доза ибупрофена\*\* рассчитывается в зависимости от массы тела:

1-е введение: 10 мг/кг;

2-е и 3-е введение: 5 мг/кг.

Исследования показали более высокую скорость закрытия ГЗФАП при удвоении дозы ибупрофена\*\*. Введение высоких доз #ибупрофена\*\* (20 мг/кг, 10мг/кг, 10мг/кг) с интервалом в 24 часа может рассматриваться у недоношенных новорожденных старше седьмых суток жизни (при симптоматическом лечении) или при назначении медикаментозной терапии наиболее незрелым новорожденным ГВ 23-24 недели при раннем целевом (таргетном) лечении [69,70].

В последние годы выявлено, что пероральное введение #ибупрофена\*\* более эффективно по сравнению с внутривенным, особенно у новорожденных старше 48

часов жизни при возможности энтерального питания, и не связано с большей частотой побочных эффектов [71,72].

Противопоказания к назначению медикаментозной терапии ОАП ибупрофеном\*\*:

- Абсолютное противопоказание – состояния шунтирования крови из легочной артерии в аорту, при которых функционирование ОАП является жизненно необходимым: ВПС (атрезия лёгочной артерии, тетрада Фалло, коарктация аорты и др.), а также персистирующая легочная гипертензия;
- Жизнеугрожающее инфекционное заболевание (сепсис), лечение которого не начато;
- Активное кровотечение, нарушение коагуляции (лечение может быть начато после проведения антигеморрагической терапии при условии прекращения кровотечения);
- ВЖК II-III степени (лечение может быть начато после проведения антигеморрагической терапии при условии отсутствия прогрессирования ВЖК);
- Диурез менее 0,6 мл/кг/мин за последние 8 часов;
- Креатинин  $\geq 1,5$  мг/дл (132 мкмоль/л);
- Количество тромбоцитов менее  $60 \cdot 10^9$ /л (лечение может быть начато после трансфузии концентрата тромбоцитов);
- Подозрение на НЭК и другую хирургическую абдоминальную патологию;
- Выраженная гипербилирубинемия, требующая заменного переливания крови.

НПВП могут быть назначены не ранее, чем через 24 часа после применения глюкокортикостероидов. В последнее время в качестве замены ибупрофена\*\* был предложен препарат из группы других анальгетиков и антипиретиков (код АТХ N02B) анилидов (код АТХ N02BE) (#парацетамол\*\*).

**#Парацетамол\*\*** ингибирует участок пероксидазы фермента простагландинсинтазы, а также связан с селективным ингибированием ЦОГ-2 [73]. Применяется #парацетамол\*\* в суспензии (120 мг/5 мл) и растворе для инфузий (10мг/мл).

**При отсутствии в наличии зарегистрированных форм для медикаментозного закрытия ГЗФАП в качестве альтернативного лечения допустимо использование препаратов из группы других анальгетиков и антипиретиков (АТХ N 02B) - #парацетамол\*\* с оформлением информированного согласия.**

При использовании #парацетамола\*\* в качестве основного лечения эффективность составляет от 70% до 81% [74]. Также выяснено, что функционирование ГЗФАП после лечения ибупрофеном\*\* ассоциировано с повышенной смертностью и неонатальной заболеваемостью, что создает предпосылки для применения #парацетамола \*\* в качестве альтернативы [18]. Возможно применение после неэффективности терапии ибупрофеном\*\* или при наличии противопоказаний к терапии ибупрофеном\*\*, а также при позднем симптоматическом медикаментозном лечении [75,76]. #Парацетамол\*\* применяется в дозе 15 мг/кг перорально или внутривенно каждые 6 ч в течение 3-6 дней [45]. При применении #парацетамола\*\* для закрытия ГЗФАП реже отмечается повышение концентрации креатинина, билирубина в сыворотке крови и развитие олигурии по сравнению с ибупрофеном\*\*[77]. Согласно обзору Кохрейн 2020 г., назначение #парацетамола\*\* не связано с увеличением риска развития желудочно-кишечного кровотечения и спонтанной перфорации кишечника по сравнению с ибупрофеном\*\*[78]. Лечение #парацетамолом\*\* может быть связано с повышением концентрации печеночных ферментов в сыворотке крови [79], необходим мониторинг уровня АЛТ, АСТ, ГГТ до введения девятой дозы [45]. Лечение пероральным #парацетамолом\*\* после неэффективного закрытия ибупрофеном\*\* в возрасте старше недели жизни (симптоматическое лечение) связано с уменьшением шансов хирургического вмешательства ГЗФАП и отсутствием разницы в смертности или нарушении неврологического развития в раннем детстве [80,81]. Остается невыясненным влияние #парацетамола\*\* на психоневрологическое развитие: существуют опасения относительно влияния применения #парацетамола\*\* на развитие аутизма в детском возрасте, задержку речи у девочек и более низкие показатели IQ [82,83]. Пероральный #парацетамол\*\* также эффективен, как и пероральный #ибупрофен\*\* в закрытии ОАП [84,85]. Выявлено снижение частоты острого повреждения почек при пероральном назначении #парацетамола\*\* по сравнению с высокими дозами перорального #ибупрофена\*\* [76,86]. В рандомизированном клиническом исследовании 2021 года отмечено, что внутривенный #парацетамол\*\* менее эффективен при закрытии ГЗФАП, чем внутривенный ибупрофен\*\* [87]. Метаанализ 2018 г показывает сопоставимую эффективность #парацетамола\*\* и ибупрофена\*\* при более низкой частоте желудочно-кишечных кровотечений и сопоставимых рисках неонатальных заболеваний, включая смерть, развитие ВЖК, БЛД, ретинопатии и

НЭК [88]. Однако, показана значительно меньшая эффективность применения #парацетамола\*\* у недоношенных ГВ ≤ 26 недель [37,89].

В настоящее время существуют разногласия по поводу оптимальной тактики назначения медикаментозной терапии у категории глубоко недоношенных ГВ менее 28 недель [90–93].

Терапевтические стратегии лечения ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных: в настоящее время различным категориям глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста, времени проведения медикаментозной терапии и клинической картины выделяют профилактическое, раннее целевое и симптоматическое лечение [94–97].

**Сроки выполнения медикаментозного закрытия ГЗФАП:**

1. Профилактическое лечение (в первые 6 часов без эхографической картины) - не показало преимуществ при назначении внутривенным ибупрофеном;

2. Раннее целевое(таргетное) лечение (со 2 по 6 сутки жизни):

- способствует выявлению группы высокого риска по данным динамического Эхо-КТ мониторинга для прогностического выявления предикторов тяжелого ГЗФАП с низкой возможностью спонтанного закрытия [49,98].
- снижает потребность в хирургическом лечении ГЗФАП у недоношенных ГВ менее 27 нед [99].
- способствует снижению частоты тяжелых ВЖК (II степени и выше) и снижению частоты раннего легочного кровотечения у крайне незрелых новорожденных ГВ менее 26 недель, однако не приводит к снижению летальности и не снижает развитие БЛД или нарушения нервно-психического развития [64,97,100–103].

Терапия: ибупрофен\*\*10 мг/кг на дозу внутривенно или перорально (#ибупрофен\*\*), с последующим введением 5 мг/кг через 24 и 48 ч. Возможно применение увеличенной дозы #ибупрофена\*\* 20-10-10 мг/кг внутривенно для недоношенных гестационного возраста 23-24 недели. При наличии противопоказаний к введению ибупрофена\*\* или одновременном назначении #гентамицина\*\* возможно рассмотрение #парацетамола\*\* перорально или внутривенно 15 мг/кг каждые 6 ч (мало эффективен у недоношенных ГВ ≤ 26 недель).

Сроки раннего целевого (таргетного) лечения:

- у глубоко недоношенных пациентов ГВ  $\leq 26$  недель на инвазивной ИВЛ с потребностью в кардиотонической терапии, тяжелой степенью значимости ГЗФАП по результатам Эхо-КГ и отсутствием антенатальной профилактики стероидами по решению консилиума возможно назначение медикаментозной терапии со вторых суток жизни (в 48 ч.ж.). У когорты глубоко недоношенных новорожденных детей ГВ менее 26 недель выявлено влияние ГЗФАП на развитие массивного легочного кровотечения и ВЖК [99,102];
- оптимальным сроком медикаментозного закрытия умеренного или тяжелого ГЗФАП для недоношенных ГВ **26/1-28/6 недель** на инвазивной ИВЛ, ВЧОВЛ с длительной потребностью в кардиотонической терапии (при постоянном персистировании ГЗФАП в течение трех суток) является 72 ч.ж. Выявлено, что функционирование ГЗФАП длительностью более трех суток, связано с развитием БЛД и ВЖК, а также смертностью у глубоко недоношенных пациентов [93,104];
- для недоношенных пациентов ГВ **28/1-32 недель** медикаментозная терапия назначается с 3-6 с.ж. по совокупности клинико-эхографических данных (тяжелая значимость ГЗФАП по Эхо-КГ и зависимость от проведения инвазивной ИВЛ, ВЧОВЛ, потребность в кардиотонической терапии, признаках легочного кровотечения, олигурии, признаках пре-НЭЖ или при стойком метаболическом или лактат-ацидозе).

Для изучения эффективности раннего целевого лечения ГЗФАП на клинические результаты необходимы дополнительные крупные проспективные рандомизированные исследования, в которых конкретно участвуют глубоко недоношенные дети с самым высоким риском заболеваемости. В настоящее время проводятся исследования Baby-OSCAR, TRIOSAPI (Франция), BeNeDuctus (Голландия), сосредоточенные на краткосрочных и долгосрочных результатах ранних целевых подходов лечения у глубоко недоношенных пациентов [105–107].

Определены наибольшие преимущества от медикаментозного закрытия у крайне незрелых недоношенных новорожденных **ГВ 23-24 недель**, которым необходим тщательный мониторинг значимости ГЗФАП по клиническим и эхографическим данным [89,108]. Однако выявлено, что у этой когорты пациентов эффективность медикаментозной терапии составляет всего 29 % с необходимостью в хирургической терапии в 72% случаев [109]. Некоторые



исследования предполагают, что высокая доза #ибупрофена\*\* (20-10-10 мг/кг внутривенно) может быть более эффективной при закрытии ГЗФАП у глубоко недоношенных ГВ менее 23-24 недели [68,69,110,111].

### 3. Симптоматическое лечение (выжидательная тактика с назначением медикаментозной терапии старше 7 суток жизни).

Принимая во внимание высокую частоту спонтанного закрытия ОАП у недоношенных ГВ  $\geq 28$  недель без зависимости от инвазивной респираторной терапии, допустимо придерживаться консервативного “выжидательного” подхода, благодаря возможностям Эхо-КГ с динамическим контролем критериев значимости ОАП [112]. Выявлено, что с каждой дополнительной неделей гестации вероятность самопроизвольного закрытия ОАП у более зрелых новорожденных возрастает в 1,5 раза. Выжидательный подход, согласно последним исследованиям, не приводит к увеличению ВЖК, НЭК, ретинопатии и смертности у глубоко недоношенных новорожденных, однако повышает частоту БЛД и потребность в назначении терапии глюкокортикоидами [113]. Медикаментозная терапия у недоношенных новорожденных достоверно ускоряет закрытие ГЗФАП, однако не улучшает показатели смертности, долгосрочные респираторные исходы и психоневрологическое развитие независимо от использования препарата. Остается невыясненным, связаны ли консервативные подходы без вмешательства с уменьшением БЛД или смертности у глубоко недоношенных детей (ГВ менее 28 недель)[109]. Однако определено, что каждая неделя функционирования ГЗФАП увеличивает риск развития БЛД у недоношенных ГВ  $< 28$  недель в 1,7 раза и связана с увеличением смертности или БЛД [49,64,114], а также может быть связана с частотой легочных кровотечений и ВЖК у этой когорты пациентов [113].

Суммируя вышеизложенное, выжидательная тактика с назначением симптоматического лечения возможна у новорожденных ГВ  $\geq 28/1$  недель на неинвазивной респираторной терапии, без потребности в кардиотонической терапии, с возможностью расширения энтерального питания (ЭП) с проведением эхографического контроля в динамике и оценкой клинических проявлений.

Симптоматическое лечение позволяет увеличить частоту самопроизвольного закрытия и свести к минимуму побочные эффекты медикаментозного закрытия ОАП.

**Медикаментозная терапия при симптоматическом лечении:**

- Ибупрофен\*\* 10 мг/кг на дозу внутривенно или перорально (#ибупрофен\*\*), с последующим введением 5 мг/кг через 24 ч и 48 ч. Отмечена большая эффективность увеличенной дозы #ибупрофена\*\* 20-10-10 мг/кг/сут при более позднем введении.
- В качестве альтернативы - назначение #парацетамола\*\* 15 мг/кг перорально или внутривенно каждые 6 часов в течение 3-6 дней.

Проводится комплексная оценка данных эхокардиографии в динамике в сочетании с клиническими признаками гемодинамической значимости артериального протока для принятия решения о необходимости назначения медикаментозной терапии [22] (см.таблицу 2).

Таблица 2. Сроки и показания к медикаментозному закрытию ГЗФАП

Раннее целевое (таргетное) лечение	Симптоматическое лечение с выжидательной тактикой
<p><b><u>ГВ ≤26 недель (2-3 с.ж)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Возможно закрытие в <u>возрасте 48 ч.ж.</u></li> <li>- На инвазивной ИВЛ с потребностью в кардиотонической терапии и отсутствием антенатальной профилактики стероидами с ГЗФАП <u>тяжелой степени</u></li> <li>- Возможно применение балльной системы по данным Эхо-КГ 48 ч.ж. <b>Терапия: ибупрофен** 10-5-5 мг/кг в\в</b> (при возможности энтерального питания перорально #ибупрофен**) Для недоношенных ГВ 23-24 недели возможна потребность в <u>увеличенной дозе #ибупрофена** 20-10-10 мг/кг</u> Терапия парацетамолом мало эффективна.</li> </ul>	<p><b><u>ГВ 28/1-32 нед (после 7 с.ж.)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- на неинвазивной ИВЛ, СРАР или O<sub>2</sub> маске</li> <li>- без потребности в массивной кардиотонической терапии</li> <li>- с возможностью расширения ЭП</li> <li>- при отсутствии стойкого метаболического или лактат-ацидоза</li> <li>- при отсутствии <u>тяжелой степени значимости ГЗФАП по данным динамического эхографического контроля.</u></li> <li>- Назначение медикаментозной терапии при выявлении следующих клинико-эхографических критериев: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b><u>Клинические критерии:</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- потребность в проведении инвазивной ИВЛ, ВЧОВЛ (MAP&gt; 12 см.Н<sub>2</sub>O)</li> <li>- потребность в назначении &gt;1 вазопрессорного или инотропного препарата</li> <li>- признаки интолерантности усвоения питания, вздутие живота, срыгивания</li> <li>- олигурия ( ≤ 1,0 мл/кг/ч) и/или повышение креатинина &gt;110 мкмоль/л</li> <li>- стойкий метаболический ацидоз (pH &lt;7,1) и/ или дефицит оснований&gt; -12</li> <li>- легочное кровотечение (назначение медикаментозной терапии после купирования геморрагического синдрома)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

	<p>○ <b>ЭХО-КГ:</b></p> <p>– Признаки <u>тяжелой</u> степени гемодинамической значимости ОАП</p> <p><b>Терапия:</b> ибупрофен** 10 мг/кг внутривенно или перорально (#ибупрофен**), с последующим введением 5 мг/кг через 24 ч и 48 ч.</p> <p>Отмечена большая эффективность увеличенной дозы #ибупрофена** 20-10-10 мг/кг/сут при более позднем введении</p> <p>Альтернатива: назначение #парацетамола** 15 мг/кг перорально или внутривенно каждые 6 часов в течение 3-6 дней</p>
<p><b><u>ГВ- 26-28 недель (3-6 с.ж.)</u></b></p> <p>– на инвазивной ИВЛ, ВЧОВЛ и потребностью в кардиотонической терапии оптимально в возрасте 72 ч.ж.</p> <p>– в возрасте &gt; 72 ч.ж. назначение медикаментозной терапии при выявлении следующих клинико-эхографических критериев:</p> <p>○ <b>Клинические критерии:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- зависимость от инвазивной ИВЛ (МАР 8-9), повышение параметров неинвазивной ИВЛ;</li> <li>- потребность в одном кардиотоническом препарате или вазопрессорном препарате;</li> <li>- легочное кровотечение (назначение медикаментозной терапии после купирования геморрагического синдрома);</li> <li>- олигурия 1,5-1,0 мл/кг/ч и/или повышение уровня креатинина 100-110 мкмоль/л;</li> <li>- стойкий персистирующий метаболический или лактат-ацидоз (рН 7,1-7,25 и/или ВЕ от -7 до -12);</li> <li>- признаки интолерантности усвоения питания, вздутие живота, срыгивания.</li> </ul> <p>○ <b>ЭХО-КГ:</b> признаки <u>умеренной или тяжелой</u> степени гемодинамической значимости ОАП</p> <p><b>Терапия:</b> <u>Ибупрофен**</u> 10-5-5 мг/кг в\в (или при возможности энтерального питания перорально(#ибупрофен**)) или</p>	

<p>#парацетамол** 15 мг/кг перорально или внутривенно каждые 6 ч (при наличии противопоказаний к терапии ибупрофеном** или одновременном назначении #гентамицина**)</p>	
<p><u><b>ГВ 28/1-32 нед (3-6 с.ж.) по совокупности клинико-эхографических данных:</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u><b>Клинические критерии:</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- потребность в проведении инвазивной ИВЛ, ВЧОВЛ(МАР &gt; 12 см.Н<sub>2</sub>O)</li> <li>- потребность в кардиотонической или вазопрессорной терапии (2 и более кардиотоническими и/или вазопрессорными препаратами)</li> <li>- признаки интолерантности усвоения питания, вздутие живота, срыгивания.</li> <li>- олигурия ( ≤ 1,0 мл/кг/ч) и/или повышение креатинина &gt;110 мкмоль/л</li> <li>- стойкий метаболический ацидоз (рН &lt;7,1) и/или дефицит оснований &gt; -12</li> <li>- легочное кровотечение (назначение медикаментозной терапии после купирования геморрагического синдрома) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u><b>ЭХО-КГ:</b></u> при <u>тяжелой</u> степени значимости ГЗФАП</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	

### **Продолжительность лечения**

#### Сокращение продолжительности лечения

- Недоношенному новорожденному с ГЗФАП при уменьшении диаметра ОАП ≤ 1,5 мм (легкая степень значимости ГЗФАП) или закрытии ОАП по данным Эхо-КГ перед второй (третьей) дозой нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (код АТХ М01А) производных пропионовой кислоты (ибупрофен\*\*) (код АТХ М01АЕ) **рекомендуется** курс медикаментозной терапии завершить [92,115].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Уменьшение курса медикаментозной терапии на основе данных Эхо-КГ не увеличивает частоты неэффективности проводимого лечения, повторного открытия ОАП, хирургического вмешательства или клинических исходов, таких как легочное кровотечение, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит или острое повреждение почек.

Увеличение продолжительности лечения

- Недоношенному новорожденному при сохранении признаков ГЗФАП по данным Эхо-КГ через 48 ч после проведения первого медикаментозного курса, **рекомендуется** проведение второго курса нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (код АТХ М01А) производных пропионовой кислоты (ибупрофен<sup>\*\*</sup>) (код АТХ М01АЕ) [116].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:**

*Если через 48 часов после окончания второго курса в/в введения ибупрофена<sup>\*\*</sup> ГЗФАП сохраняется, следует рассмотреть вопрос о хирургическом вмешательстве.*

*Возможно рассмотрение проведения терапии #парацетамолом<sup>\*\*</sup> при неэффективности первого курса ибупрофена<sup>\*\*</sup> или при наличии противопоказаний к ибупрофену<sup>\*\*</sup> после первого курса (развитие некротизирующего энтероколита) [77,117,118].*

- Недоношенному ребенку при медикаментозном закрытии ГЗФАП препаратами из группы нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (код АТХ М01А) производных пропионовой кислоты (ибупрофен<sup>\*\*</sup>) (код АТХ М01АЕ) или других анальгетиков и антипиретиков (код АТХ N02В) анилидов (код АТХ N02ВЕ) (#парацетамол<sup>\*\*</sup>) **не рекомендуется** одновременное назначение антибактериальных препаратов из группы аминогликозидов (код АТХ J01G) для снижения рисков острого повреждения почек, глюкокортикоидов (код АТХ H02AB) при терапии БЛД и артериальной гипотензии для снижения рисков перфорации кишечника [119].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** на фоне медикаментозной терапии ГЗФАП риск нефротоксичности повышается на 6% при одновременном назначении с аминогликозидами; риск перфорации кишечника значительно увеличивается при одновременном назначении глюкокортикоидов.

В случае необходимости назначения терапии системными глюкокортикоидами для лечения БЛД и зависимости от ИВЛ, рекомендуется первоначально провести медикаментозное закрытие ГЗФАП.

### **3.2. Хирургическое лечение**

- Недоношенному новорожденному с ГЗФАП при неэффективности консервативного лечения **рекомендуется** хирургическое лечение для закрытия ОАП (перевязка открытого артериального протока) по решению консилиума врачей [120,121].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Хирургическая коррекция ГЗФАП у глубоко недоношенного ребенка показана при одновременном наличии трех признаков [52,122–124].

- Гемодинамическая значимость ГЗФАП, подтвержденная Эхо-КГ
- Зависимость от ИВЛ
- Неэффективность двух курсов медикаментозной терапии ГЗФАП или наличие противопоказаний к медикаментозной терапии (см. раздел 3.1 Консервативное лечение).

Хирургическое лечение ГЗФАП может быть выполнено либо путем клипирования (лигирования), либо путем чрескожного (транскатетерного) закрытия. Необходимость в хирургическом лечении ГЗФАП в современной медицине менее 10% наблюдений у недоношенных пациентов с ГЗФАП.

Хирургическое лечение ГЗФАП путем прямой перевязки у глубоко недоношенных новорожденных связано со значительно более высоким риском комбинированного неблагоприятного исхода, включающего смертность или любое из следующих: ВЖК II-III степени, ПВЛ, ретинопатия недоношенных II-III, средне-тяжелая или тяжелая БЛД или НЭК 2-3 стадии [125].

Медикаментозная терапия и хирургическое лечение по сравнению с выжидательной тактикой привели к снижению смертности, но увеличили шансы развития БЛД и тяжелой ретинопатии недоношенных [122].

*Вопрос о целесообразности хирургической коррекции ГЗФАП решается консилиумом с участием неонатолога, кардиолога, специалиста функциональной диагностики, кардиохирурга или детского торакального хирурга. Показания к хирургическому вмешательству формулируются лечащим врачом.*

*Противопоказания к хирургической коррекции ОАП у недоношенных детей:*

- Нестабильная центральная гемодинамика: не скорректированная артериальная гипотензия, шок;*
- Наличие нарушений гемостаза, ДВС синдром в стадии гипокоагуляции;*
- Декомпенсированный метаболический ацидоз;*
- Тяжелый инфекционный процесс, сопровождающийся полиорганной недостаточностью;*
- Напряженный пневмоторакс;*

*Наличие пневмонии не является противопоказанием для проведения операции, так как функционирование ОАП является одним из факторов, способствующих поддержанию инфекционного процесса в легких.*

*Необходимые условия для проведения операции [126]:*

*Проведение операции выполняется при наличии у хирурга лицензии по детской хирургии. Выполнение операции в условиях реанимации возможно при отсутствии возможности выполнить операцию в кардиооперационной.*

*Подготовка к операции [127]:*

*-Необходимо поддерживать нормотермию, компенсированные значения кислотно-основного состояния, газов крови и биохимические показатели.*

*-Необходимо получить информированное согласие родителей на операцию и проведение анестезиологического пособия, переливание компонентов крови, выполнение других инвазивных мероприятий.*

*-Рекомендовано проведение дополнительных исследований и манипуляций непосредственно перед операцией:*

- Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)*
- Общий (клинический) анализ крови*
- Нейросонография*
- Эхокардиография*
- Рентгенография органов грудной клетки*
- За 6 часов до операции прекращается энтеральное кормление, ребенок переводится на полное парентеральное питание;*

- Должны быть подготовлены препараты крови (свежезамороженная плазма и эритроцитсодержащие компоненты).
- Осмотр врача анестезиолога накануне операции с оценкой риска анестезии по ASA
- Регистрация электрокардиограммы, мониторинг ЧСС
- Обеспечение центрального и периферического сосудистого доступа

Важным организационным моментом является обеспечение возможности выполнения операции в условиях отделения реанимации новорожденных или максимально приближенной к реанимационному отделению операционной, избегая продолжительной транспортировки пациента. Детям, находящимся в тяжелом состоянии, рекомендовано выполнение операции в открытом кувезе, чтобы избежать этап перекладывания.

Транскатетерное (чрескожное) закрытие ГЗФАП осуществляется путем введения устройства для окклюзии сосудов в ОАП из периферического доступа, чаще всего бедренной вены. Эта стратегия получает все большее признание для использования у новорожденных с ЭНМТ по мере разработки новых устройств для выполнения данной процедуры. За последнее время появились доказательства безопасности и эффективности процедуры у более зрелых новорожденных (у недоношенной новорожденной массой более 2000 граммов в современной хирургии чаще закрытие ГЗФАП проводят с использованием транскатетерного метода) и начаты исследования по возможности применения процедуры у новорожденных ЭНМТ. Основные условия для выполнения транскатетерного закрытия ГЗФАП- возможность выполнения вмешательства без транспортировки пациента в другой стационар, наличие в стационаре возможности выполнения «открытой операции» и соответствующего оборудования (С-дуга), масса тела пациента более 1500 граммов (в РФ описаны случаи успешного закрытия у пациентов 700-1000 грамм), диаметр протока более 4 мм, длина протока более 3 мм.

Учитывая осложнения после хирургического вмешательства, транскатетерное закрытие представляет собой потенциальную альтернативу в случае неэффективности медикаментозной терапии у недоношенных новорожденных. [128–130].

- Недоношенному новорожденному при хирургическом лечении ГЗФАП **рекомендуется** выполнение анестезиологического пособия, включая раннее послеоперационное ведение [131].



**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:**

Анестезиологическое пособие

- *Положение ребенка на операционном столе – на правом боку. При невозможности транспортировки новорожденного в операционную, возможно проведение оперативного вмешательства в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных в реанимационном зале или палате интенсивной терапии в кувете-трансформере или открытой реанимационной системе с соблюдением правил асептики и антисептики.*
- *Интраоперационно мониторинг проводится по Гарвардскому стандарту – проводится непрерывно контроль ЧСС, неинвазивное измерение АД, пульсоксиметрия SpO<sub>2</sub> (желательно проводить двузонный мониторинг – преддуктально на правой руке и постдуктально на левой или правой нижней конечности), ЧД, t тела (желательно ректальная и кожная), капнометрия (прямая или боковая). Дополнительный мониторинг возможен в виде инвазивного измерения артериального давления.*
- *Искусственная вентиляция проводится в том же режиме, что и до операции, возможно ужесточение параметров респираторной поддержки интраоперационно, вплоть до применения высокочастотной искусственной вентиляции легких.*
- *Для проведения анестезиологического пособия рекомендовано наличие двух внутривенных доступов, один из них должен быть центральным, в том числе допустимо использование глубокой венозной линии.*
- *Тип анестезиологического пособия – тотальная внутривенная анестезия.*
- *Индукция проводится внутривенно струйно: седативные препараты - производные бензодиазепина (код АТХ N05BA) (#диазепам\*\* 0,5 мг/кг) и наркотические анальгетики - производные фенилпиперидина (код АТХ N02AB) (#фентанил\*\* 5 мкг/кг) и миорелаксанты среднего действия - другие четвертичные аммониевые соединения (код АТХ M03AC) (#прокурония бромид\*\* 0,6 мг/кг).*
- *На разрез дополнительно вводится внутривенно струйно наркотические анальгетики - производные фенилпиперидина (код АТХ N02AB) (#фентанил\*\* 10-20 мкг/кг).*

- При продолжительности операции более 30 минут необходимо провести введение поддерживающих доз седативных препаратов - производных бензодиазепина (код АТХ N05BA) (#диазепам\*\* 0,5 мг/кг) и наркотических анальгетиков- производные фенилпиперидина (код АТХ N02AB) (#фентанил\*\* 5 мкг/кг) и миорелаксантов среднего действия - других четвертичных аммониевых соединений (код АТХ M03AC) (#рокурония бромид\*\* 0,3 мг/кг) из расчета на каждые 30 минут оперативного вмешательства.
- Инфузионная терапия 6-10 мл/кг/ час с учетом струйных введений препаратов для анестезиологического обеспечения.
- Интраоперационно существует вероятность возникновения необходимости подключения кардиотонической терапии.

#### Методика клипирования (лигирования) ОАП

Существуют различные методы хирургического закрытия ОАП.

Операцией выбора у новорожденных ЭНМТ и ОНМТ является клипирование ОАП с использованием мышцосохраняющего мини-доступа. При этом применяется полный хирургический набор инструментов для проведения микрососудистой операции с возможностью использования электрокоагуляции и хирургического отсоса. Выделение протока должно быть деликатным, но позволяющим визуализировать его стенки и возвратный нерв с целью предотвращения травматизации как протока, так и нерва.

Для клипирования ОАП больного укладывают на правый бок, выполняют разрез кожи и подкожной жировой клетчатки в проекции четвёртого межреберья слева позади лопатки в безмышечной области длиной 1,5 – 2 см, тупо расслаивают мышцы, разводят рёбра. Устанавливают самофиксирующийся ранорасширитель после инструментальной отслойки медиастинальной плевры, при этом сохраняя целостность плевральной полости. Ретрактором лёгкое оттесняют кпереди и идентифицируют блуждающий и возвратный нервы, левую подключичную артерию, используя их как анатомические ориентиры для обнаружения артериального протока. Мобилизацию последнего ограничивают выделением верхнего и нижнего краёв протока без циркулярного его выделения. После этого накладывают клипсу размером Small или Medium в зависимости от размера протока, используя клип-аппликатор диаметром 5 или 10 мм. При этом захватывают проток за адвентицию, приподнимают и сжимают клипсой.

*Описанная оперативная техника, помимо быстроты и относительной простоты исполнения, сводит к минимуму риск кровотечения и потребность в электрокоагуляции, устраняет необходимость в дренировании плевральной полости и предотвращает возможность деформации грудной клетки по мере роста ребёнка.*

*Особенности послеоперационного ведения:*

*Не рекомендуется снимать ребенка с ИВЛ и переводить на самостоятельное дыхание в течение минимум 48 часов после оперативного вмешательства.*

*Энтеральное кормление следует начать с небольших объемов через 6 часов после операции при условии сохранного пассажа по кишечнику. Парентеральное питание, при отсутствии противопоказаний для его проведения, следует возобновить сразу по окончании операции.*

*Послеоперационное обезболивание.* *Послеоперационное обезболивание является обязательным. В первые послеоперационные сутки проводится внутривенное капельное введение наркотических анальгетиков - производных фенилпиперидина (код АТХ N02AB) (#фентанил\*\* 5 мкг/кг/час) или природных алкалоидов опия (код АТХ N02AA) (#морфин 10-40 мкг/кг/час), на вторые сутки после операции дозы препаратов для обезболивания снижаются на 50%, в последующем на третьи и четвертые послеоперационные сутки обезболивание проводится по показаниям при оценке интенсивности болевого синдрома у ребенка. При необходимости возможно применение седативной терапии в виде внутривенного капельного введения производных бензодиазепина (код АТХ N05CD) (#мидазолам 0,03-0,1 мг/кг/час).*

*Послеоперационные осложнения*

*Наиболее частыми осложнениями являются диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (синдром малого сердечного выброса) и отек легких [132], возможно развитие артериальной гипертензии (вследствие резкого прекращения шунтирования и увеличения сердечного выброса), ателектаза лёгкого, хилоторакса и пареза левой голосовой связки, а также в отдаленных последствиях-формирование деформации грудной клетки и сколиоз.*

*Пневмоторакс также является одним из осложнений оперативного вмешательства. 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.

Хирургическое лечение ассоциировано с высокой частотой осложнений, значительно повышает заболеваемость БЛД, ретинопатии недоношенных и значимо ухудшает неврологические исходы [106].

Недоношенному новорожденному с ГЗФАП после хирургического вмешательства при выявлении синдрома малого сердечного выброса по данным эхокардиографии целесообразно назначение кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С) для улучшения сократительной функции миокарда и снижения постнагрузки [133,134].

К кардиотоническим средствам, кроме сердечных гликозидов, применяемым при синдроме малого сердечного выброса, относятся адренергические и дофаминергические средства (код АТХ С01СА) - добутамин\*\*, эпинефрин\*\*, а также другие кардиотонические средства (код АТХ С01СХ) – препарат #левосимендан\*\*.

Синдром малого сердечного выброса (диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка) развивается у 50% недоношенных новорожденных после хирургического закрытия ГЗФАП (клипирования/лигирования).

Клинические признаки синдрома малого сердечного выброса включают в себя признаки нестабильности гемодинамики, выраженную артериальную гипотензию, персистирующий метаболический ацидоз и прогрессирование дыхательной недостаточности [135,136]. В результате высокой постнагрузки и снижения преднагрузки после перевязки ОАП происходит выраженное снижение сократительной функции левого желудочка и снижение сердечного выброса. Повышается давление наполнения левого желудочка и вен малого круга кровообращения. Вследствие высокого давления в легочных венах и легочной артерии развивается отек легких и легочная гипертензия. Кардиогенный шок - наиболее опасное осложнение диастолической дисфункции миокарда.

Выполнение послеоперационного Эхо-КГ дает ценную информацию о физиологии нарушений гемодинамики (диастолическая дисфункция левого желудочка, гидроперикард). При синдроме малого выброса отмечается высокая постнагрузка и значительное снижение сократимости миокарда левого желудочка. При развитии синдрома малого сердечного выброса предпочтительно назначение кардиотонических препаратов, повышающих сократимость миокарда и

снижающих постнагрузку (добутамин\*\* и/или эпинефрин\*\* в дозе 0,02-0,3 мкг/кг/мин). Отмечено снижение риска развития легочной гипертензии и развития синдрома низкого сердечного выброса при применении препаратов из группы ингибиторов фосфодиэстеразы. Профилактическое введение ингибиторов фосфодиэстеразы снизило частоту синдрома малого сердечного выброса с 44 до 11% у пациентов с высоким риском.

Возможно применение препарата #левосимендан\*\* из группы других кардиотонических средств (код АТХ С01СХ), обладающим аналогичным эффектом. #Левосимендан\*\* назначается в виде непрерывной внутривенной инфузии в дозе поддержки 0,1-0,2 мкг/кг/мин без проведения нагрузочной дозы. Использование препаратов с преобладающим вазопрессорным действием (#допамин\*\* в дозе выше 8 мкг/кг/мин, норэпинефрин\*\*) при развитии синдрома малого сердечного выброса следует избегать. Гидрокортизон\*\* (код АТХ Н02АВ) следует рассматривать для новорожденных с ранней или рефрактерной гипотензией.

Исследования показали снижение частоты синдрома низкого сердечного выброса при транскатетерном закрытии ГЗФАП сравнению с хирургическим [137].

При развитии клинической картины отека легких следует незамедлительно:

Сократить объем вводимой жидкости до 140-150 мл/кг, желательно не меняя скорости поступления глюкозы.

Ввести петлевые диуретики из группы сульфониламидов (код АТХ С03СА) - фуросемид\*\* 0,5-1 мг/кг внутривенно струйно.

Под контролем ЭХО-КГ при снижении сократительной способности миокарда назначить добутамин\*\*(код АТХ С01СА) с 5 мкг/кг/мин, увеличивая дозу на 5 мкг/кг каждые 15 минут до 15- 20 мкг/кг/мин.

При одновременном снижении постнагрузки назначить #допамин\*\*(код АТХ С01СА) с 5 мкг/кг/мин, увеличивая дозу до 8 мкг/кг/мин. При неэффективности вводить гидрокортизон\*\*(код АТХ Н02АВ) внутривенно 2 мг/кг в сутки каждые 6 часов или дексаметазон\*\*(код АТХ Н02АВ) 0,1 мг/кг и далее по 0,05 мг/кг внутривенно каждые 12 часов. При отсутствии эффекта – эпинефрин\*\*(код АТХ С01СА) в дозе 0,02-0,3 мкг/кг/мин.

При нарушенной оксигенации – увеличивать РЕЕР или MAP при проведении ВЧОВЛ.

### **3.3 Иное лечение**

- Недоношенному новорожденному с ГЗФАП при стойкой артериальной гипотензии, связанной с системной гипоперфузией, **рекомендуется** назначение адренергических и дофаминергических средств (код АТХ С01СА) - добутамина\*\* для устранения систолической дисфункции левого желудочка без системной вазоконстрикции [138,139].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** #Допамин\*\*(код АТХ С01СА) - способствует повышению ОПСС и в высоких дозах может отрицательно влиять на перфузию органов-мишеней. Целесообразно также избегать назначения норэпинефрина\*\* (код АТХ С01СА) - при ГЗФАП из-за резкого повышения ОПСС. Оптимально выполнение фокусного Эхо-КГ с определением патогенетического звена артериальной гипотензии.

- Недоношенному новорожденному с риском развития ГЗФАП **рекомендуется** предотвращение перегрузки жидкостью в раннем неонатальном периоде [140].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Объем жидкости в первую неделю жизни не должен превышать 170 мл/кг/сут; в первые три дня не выше 130 мл/кг.

- Недоношенному новорожденному с ГЗФАП при терапии нестероидными противовоспалительными и противоревматическими препаратами (код АТХ М01А) для профилактики и лечения застойной сердечной недостаточности **рекомендуется** ограничение введения петлевых диуретиков из группы сульфонамидов (код АТХ С03СА) (фуросемида \*\*) [141,142].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Фуросемид\*\* (код АТХ С03СА) увеличивает выработку простагландинов и потенциально может снизить чувствительность ОАП к действию ингибиторов ЦОГ, целесообразно ограничить его применение в первые три недели, когда чаще происходит спонтанное закрытие ОАП.

- Недоношенному новорожденному с ГЗФАП **рекомендуется** поддерживать оптимальный уровень насыщения крови кислородом для закрытия ОАП [143,144].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3)**

**Комментарии:** *Оптимальный уровень насыщения крови кислородом – 91-95%.*

*Мероприятия, направленные на поддержание оптимальной сатурации у недоношенных новорожденных с ГЗФАП:*

*- поддержание уровня гемоглобина не менее 120 г/л и Ht 35-40% у недоношенных новорожденных на ИВЛ для снижения шунтирования в легочную артерию [145].*

*- увеличение РЕЕР на 1-2 см.вод.ст. при проведении неинвазивной или инвазивной ИВЛ.*

- Недоношенному новорожденному с ГЗФАП при терапии нестероидными противовоспалительными и противоревматическими препаратами (код АТХ М01А) для предупреждения развития НЭК **рекомендуется** проведение энтерального питания в трофическом режиме [146].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *Доказано, что сохранение энтерального питания в пределах трофического при медикаментозном лечении ГЗФАП способствует быстрому достижению полного энтерального питания (150 мл/кг) без увеличения частоты инфекционных осложнений, НЭК и спонтанной перфорации кишечника.*

#### **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

Не применимо

#### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

##### **Профилактика**

- Недоношенному ребенку **не рекомендуется** назначение нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (код АТХ М01А) производных пропионовой кислоты (ибупрофен<sup>\*\*</sup>) (код АТХ М01АЕ) для профилактики развития ГЗФАП [147–150].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Профилактическое закрытие ОАП без появления клинических и эхографических признаков по данным современных исследований не показало эффективность в связи с повышением частоты побочных эффектов и уменьшения шансов спонтанного закрытия ОАП. Профилактическое введение у новорожденных ГВ менее 27 недель снижает частоту ГЗФАП, БЛД или смертности от БЛД, однако не снижает частоту тяжелых ВЖК и не улучшает психоневрологические исходы.

#### **Диспансерное наблюдение**

- После выполнения хирургического вмешательства недоношенному ребенку с ГЗФАП **рекомендуется** наблюдение у кардиолога не менее 6 месяцев при отсутствии нарушений гемодинамики для мониторинга возможных осложнений [151].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Наиболее частым осложнением ГЗФАП является легочная гипертензия. Эхо-КГ-контроль выполняется через 1, 3, 6, 12 месяцев после хирургического лечения. Медицинский отвод на проведение вакцинации после проведения хирургического вмешательства на срок не менее 6 месяцев.

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

### Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) Медикаментозное закрытие ГЗФАП необходимо проводить в условиях ОРИТ стационара (предпочтительно на уровне родовспомогательной организации III уровня(группы));
- 2) Хирургическое лечение ГЗФАП проводится в специализированном стационаре с кардиохирургическим профилем. При отсутствии возможности транспортировки хирургическое закрытие проводится «на месте» в отделении реанимации новорожденных кардиохирургом или торакальным хирургом;

### Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) Отсутствие гемодинамически значимого артериального протока по данным Эхо-КГ;
- 2) Отсутствие иных противопоказаний к выписке;



## 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Длительное функционирование ГЗФАП ассоциировано с развитием тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний, легочного кровотечения и БЛД у глубоко новорожденных, родившихся на сроке гестации менее 28 недель, а также приводит к увеличению летальности в 3 раза.

### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнен визуальный терапевтический осмотр	Да/нет
2.	Выполнена эхокардиография для диагностики ГЗФАП, для мониторинга закрытия ОАП при проведении лечения и после оперативного вмешательства	Да/нет
3.	Выполнено определение суточного и почасового объема мочи для контроля безопасности при проведении консервативного лечения и при проведении медикаментозного лечения	Да/нет
4.	Выполнен общий (клинический) анализ крови, развернутый с подсчетом тромбоцитов при проведении медикаментозного лечения и перед хирургическим вмешательством	Да/нет
5.	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) при проведении медикаментозного лечения и перед хирургическим вмешательством	Да/нет
6.	Выполнено проведение анализа крови биохимического общетерапевтического при проведении консервативного лечения и при проведении медикаментозного лечения	Да/нет
7.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки перед и после оперативного вмешательства	Да/нет
8.	Выполнено исследование кислотно-основного состояния и газов крови при консервативном, медикаментозном и хирургическом лечении ГЗФАП	Да/нет
9.	Выполнена нейросонография при консервативном, медикаментозном и хирургическом лечении ГЗФАП и после оперативного вмешательства	Да/нет
10.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости комплексного при проведении медикаментозной терапии ГЗФАП	Да/нет
11.	Выполнена электрокардиография перед и после оперативного вмешательства	Да/нет
12.	Выполнен осмотр врача-анестезиолога-реаниматолога с оценкой риска анестезии по ASA перед выполнением оперативного вмешательства	Да/нет
13.	Проведена медикаментозная терапия ГЗФАП по решению консилиума	Да/нет
14.	Проведено хирургическое лечение для закрытия ГЗФАП при неэффективности медикаментозного лечения при зависимости от	Да/нет

	инвазивной респираторной терапии по решению консилиума	
15.	Выполнено анестезиологическое пособие при хирургическом лечении, включая ранее послеоперационное ведение	Да/нет

## Список литературы

1. Gournay V. The ductus arteriosus: Physiology, regulation, and functional and congenital anomalies // Arch. Cardiovasc. Dis. 2011. Vol. 104, № 11. P. 578–585.
2. Zonnenberg I., De Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review // Acta Paediatr. 2012. Vol. 101, № 3. P. 247–251.
3. Khanafer-Larocque I, Soraisham A, Stritzke A, Al Awad E, Thomas S, Murthy P, Kamaluddeen M, Scott JN M.K. Intraventricular Hemorrhage: Risk Factors and Association With Patent Ductus Arteriosus Treatment in Extremely Preterm Neonates // Front. Pediatr. 2019. Vol. 7. P. 408.
4. Semberova J. et al. Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants  $\leq 1500$  g // Artic. Pediatr. 2017. Vol. 140, № 2. P. 20164258.
5. Benitz W.E. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants // FROM Am. Acad. Pediatr. Pediatr. 2016. Vol. 137, № 1.
6. Gentile R. et al. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants // J. Pediatr. 1981. Vol. 98, № 3. P. 443–448.
7. Koch J. et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less // Pediatrics. 2006. Vol. 117, № 4. P. 1113–1121.
8. Sehgal A., McNamara P.J. International perspective on management of a patent ductus arteriosus: Lessons learned // Semin. Fetal Neonatal Med. Elsevier, 2018. Vol. 23, № 4. P. 278–284.
9. Lee J.A. et al. Perinatal risk factors of symptomatic preterm patent ductus arteriosus and secondary ligation // Pediatr. Neonatol. Elsevier Taiwan LLC, 2020. Vol. 61, № 4. P. 439–446.
10. Park H.W. et al. Chorioamnionitis and Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS One. 2015. Vol. 10, № 9. P. 0138114.
11. Rakza T. et al. Early Hemodynamic Consequences of Patent Ductus Arteriosus in Preterm

- Infants with Intrauterine Growth Restriction // *J. Pediatr.* 2007. Vol. 151, № 6. P. 624–628.
12. Gonzalez A. et al. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less // *J. Pediatr.* 1996. Vol. 128, № 4. P. 470–478.
  13. Pourarian S. et al. Prevalence and risk factors associated with the patency of ductus arteriosus in premature neonates: a prospective observational study from Iran // *J. Matern. Neonatal Med.* 2017. Vol. 30, № 12. P. 1460–1464.
  14. Simon S.R. et al. E-Mail Systematic Review and Meta-Analysis Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Neonatology.* 2015. Vol. 108, № 2. P. 143–151.
  15. In Sung S. et al. Natural evolution of ductus arteriosus with noninterventional conservative management in extremely preterm infants born at 23-28 weeks of gestation // *PLoS One.* 2019. Vol. 14, № 2. P. 0212256.
  16. Lee J.A. et al. Current Status of Therapeutic Strategies for Patent Ductus Arteriosus in Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea // *J Korean Med Sci.* 2015. Vol. 30, № suppl1. P. 59–66.
  17. Chiruvolu A., Punjwani P., Ramaciotti C. Clinical and echocardiographic diagnosis of patent ductus arteriosus in premature neonates // *Early Hum. Dev. Elsevier Ltd,* 2009. Vol. 85, № 3. P. 147–149.
  18. Noori S. et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants // *Pediatrics.* 2009. Vol. 123, № 1. P. 138–144.
  19. Clyman R.I., Couto J., Murphy G.M. Patent Ductus Arteriosus: Are Current Neonatal Treatment Options Better or Worse Than No Treatment at All? // *Semin. Perinatol. Elsevier Inc.,* 2012. Vol. 36, № 2. P. 123–129.
  20. Nemerofsky S.L. et al. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams // *Am. J. Perinatol.* 2008. Vol. 25, № 10. P. 661–666.
  21. Costa S. et al. Efficacy of a single dose of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm infants // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2007. Vol. 131, № 2.

- P. 154–157.
22. Mcnamara P.J., Sehgal A.T. rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Disease Staging // Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2007. Vol. 92. P. 424–427.
  23. Van Laere D. et al. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment of a patent ductus arteriosus // *Pediatr Res*. 2018. Vol. 84, № suppl 1. P. 46–56.
  24. Singh Y., Katheria A., Tissot C. Functional Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit // *Indian Pediatr*. 2018. Vol. 55, № 5. P. 417–424.
  25. Urquhart DS N.R. How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate? // *Arch Dis Child*. 2003. Vol. 88, № 1. P. 85–86.
  26. Erdevė Ö. et al. SIMPLE: A Novel Scoring System for Predicting Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus Without Echocardiographic Evaluation in Extremely Low Birth Weight Infants // *Front. Pediatr.* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org). 2021. Vol. 1. P. 649515.
  27. Polglase G.R. et al. Circulatory insufficiency and Hypotension Related to the Ductus Arteriosus in Neonates // *Front Pediatr*. 2018. Vol. 6. P. 62.
  28. Havranek T. et al. Feeding preterm neonates with patent ductus arteriosus (PDA): Intestinal blood flow characteristics and clinical outcomes // *J. Matern. Neonatal Med. Informa Healthcare*, 2015. Vol. 28, № 5. P. 526–530.
  29. Lemmers P.M.A. et al. Patent Ductus Arteriosus and Brain Volume // *Pediatrics*. 2016. Vol. 137, № 4. P. 20153090.
  30. Gillam-Krakauer M., Reese J. Diagnosis and management of patent ductus arteriosus // *Neoreviews*. 2018. Vol. 19, № 7. P. e394–e402.
  31. Гнусаев С.Ф., Федерякина О.Б. ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДАВНЕЙ ПРОБЛЕМЕ // *Астраханский медицинский жур нал*. 2019. № 4822. P. 6–17.

32. Joshi R. et al. Anesthesia protocols for “bedside” preterm patent ductus arteriosus ligation: A single-institutional experience // *Ann. Pediatr. Cardiol.* 2021. Vol. 14, № 3. P. 343–349.
33. Bagnoli F. et al. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: Renal side-effects in VLBW and ELBW newborns // *J. Matern. Neonatal Med.* 2013. Vol. 26, № 4. P. 423–429.
34. Pacifici G.M. Differential renal adverse effects of ibuprofen and indomethacin in preterm infants: a review // *Clin. Pharmacol. Adv. Appl.* 2014. Vol. 31, № 6. P. 111–116.
35. Ndour D. et al. Adverse events related to ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in premature neonates // *Arch. Pediatr. French Society of Pediatrics*, 2020. Vol. 27, № 8. P. 452–455.
36. García-Robles A, Gimeno Navarro A, Serrano Martín MDM, Párraga Quiles MJ, Parra Llorca A, Poveda-Andrés JL, Vento Torres M A.C.M. Paracetamol vs. Ibuprofen in Preterm Infants With Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus: A Non-inferiority Randomized Clinical Trial Protocol // *Front. Pediatr.* 2020. Vol. 1, № 8. P. 372.
37. Clyman R.I. et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age // *J. Pediatr.* 2019. Vol. 205. P. 41-48.e6.
38. Kushnir A., Pinheiro J.M.B. Comparison of renal effects of ibuprofen versus indomethacin during treatment of patent ductus arteriosus in contiguous historical cohorts // *BMC Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 11.
39. Seo E.S. et al. Changes in serum creatinine levels and natural evolution of acute kidney injury with conservative management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in extremely preterm infants at 23–26 weeks of gestation // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, № 3. P. 17–21.
40. Park J.S. et al. Risk factors and effects of severe late-onset hyponatremia on long-term growth of prematurely born infants // *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2020. Vol. 23, № 5. P. 472–483.
41. Conrad C., Newberry D. Understanding the Pathophysiology, Implications, and Treatment Options of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Population // *Adv. Neonatal Care.*

- Lippincott Williams and Wilkins, 2019. Vol. 19, № 3. P. 179–187.
42. Bardanzellu F. et al. Review Article Paracetamol in Patent Ductus Arteriosus Treatment: Efficacious and Safe? // *Biomed Res Int*. 2017. P. 1438038.
  43. Singh Y. et al. International evidence-based guidelines on Point of Care Ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) // *Crit Care*. 2020. Vol. 24, № 1. P. 65.
  44. Job S. et al. Echocardiography-Guided Management of Preterms With Patent Ductus Arteriosus Influences the Outcome: A Cohort Study // *Front Pediatr*. 2020. Vol. 21, № 8. P. 582735.
  45. Gillam-Krakauer M., Reese J. Diagnosis and management of patent ductus arteriosus // *Neoreviews*. American Academy of Pediatrics, 2018. Vol. 19, № 7. P. e394–e402.
  46. Bravo M.C. et al. Randomised controlled clinical trial of standard versus echocardiographically guided ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants: A pilot study // *J. Matern. Neonatal Med. Informa Healthcare*, 2014. Vol. 27, № 9. P. 904–909.
  47. Ting J.Y. et al. Predictors of respiratory instability in neonates undergoing patent ductus arteriosus ligation after the introduction of targeted milrinone treatment // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* Elsevier Inc., 2016. Vol. 152, № 2. P. 498–504.
  48. El-Khuffash A., McNamara P.J. Hemodynamic Assessment and Monitoring of Premature Infants // *Clin. Perinatol*. 2017. Vol. 44, № 2. P. 377–393.
  49. EL-Khuffash A. et al. A Pilot Randomized Controlled Trial of Early Targeted Patent Ductus Arteriosus Treatment Using a Risk Based Severity Score (The PDA RCT) // *J. Pediatr*. 2021. Vol. 229. P. 127–133.
  50. Smith A., El-Khuffash A. Patent ductus arteriosus clinical trials: Lessons learned and future directions // *Children*. 2021. Vol. 8, № 1. P. 47.
  51. Elsayed Y.N., Fraser D. Patent ductus arteriosus in preterm infants, part 1: Understanding the pathophysiologic link between the patent ductus arteriosus and clinical complications // *Neonatal Netw*. Springer Publishing Company, 2017. Vol. 36, № 5. P. 265–272.

52. Н. В. Харламова, Е. М. Спивак, Ю. А. Фисюк, А. М. Климачев И.Г.П. ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ. Ярославль: Филигрань, 2021., 2021.
53. Jaleel M.A., Rosenfeld C.R. Patent ductus arteriosus and intraventricular hemorrhage: A complex association // *J. Pediatr.* 2013. Vol. 163, № 1. P. 8–10.
54. Kessler U, Schulte F, Cholewa D, Nelle M, Schaefer SC, Klimek PM B.S. Outcome in neonates with necrotizing enterocolitis and patent ductus arteriosus. // *World J Pediatr.* 2016. Vol. 12, № 1. P. 55–59.
55. Serafini G. et al. Preoperative evaluation in infants and children: Recommendations of the Italian Society of Pediatric and Neonatal Anesthesia and Intensive Care (SARNePI) // *Minerva Anesthesiol.* 2014. Vol. 80, № 4. P. 461–469.
56. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Открытый артериальный проток ( ОАП ) // Клинические рекомендации. 2018.
57. Bouissou A. et al. Hypotension in Preterm Infants with Significant Patent Ductus Arteriosus: Effects of Dopamine // *J. Pediatr.* 2008. Vol. 153, № 6. P. 790–794.
58. Nagata H. et al. Left ventricular efficiency after ligation of patent ductus arteriosus for premature infants // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg. Elsevier Inc.*, 2013. Vol. 146, № 6. P. 1353–1358.
59. Shah S., Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 9, № 9. P. CD003481.
60. Ohlsson A S.S. Cochrane Database of Systematic Reviews Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants (Review) // *Cochrane Database.* 2018. Vol. 9, № 9. P. 003481.
61. Hamrick S.E.G., Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant // *Pediatrics.* 2010. Vol. 125, № 5. P. 1020–1030.
62. Marconi E. et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus closure: A systematic review and network meta-analysis of clinical trials and observational studies // *Pharmacol. Res. Elsevier*, 2019. Vol. 148, № August. P. 104418.



63. Kluckow M., Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage // *J. Pediatr.* 2000. Vol. 137, № 1. P. 68–72.
64. Schena F. et al. Association between hemodynamically significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia // *J. Pediatr.* Elsevier Inc, 2015. Vol. 166, № 6. P. 1488–1492.
65. Kaempf J.W. et al. What happens when the patent ductus arteriosus is treated less aggressively in very low birth weight infants // *J. Perinatol.* 2012. Vol. 32, № 5. P. 344–348.
66. Terrin G. et al. Morbidity associated with patent ductus arteriosus in preterm newborns: a retrospective case-control study // *Ital. J. Pediatr. Italian Journal of Pediatrics*, 2021. Vol. 47, № 1. P. 4–11.
67. Jansen E.J.S. et al. Factors Associated With Benefit of Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front. Pediatr.* 2021. Vol. 9, № February. P. 1–12.
68. Hirt D. et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study // *Br J Clin Pharmacol.* 2008. Vol. 65, № 5. P. 629–636.
69. Desfrere L. et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2005. Vol. 30. P. 121–132.
70. Mitra S. et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA.* 2018. Vol. 27, № 3. P. 1221–1238.
71. Slaughter J.L. et al. Early prediction of spontaneous Patent Ductus Arteriosus (PDA) closure and PDA-associated outcomes: a prospective cohort investigation // *BMC Pediatr.* 2019. Vol. 19, № 1. P. 333.
72. Gokmen T. et al. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus // *J. Pediatr.* Mosby Inc., 2011. Vol. 158, № 4. P. 549-554.e1.
73. Ferguson J.M. Pharmacotherapy for patent ductus arteriosus closure // *Congenit. Heart*

- Dis. Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 14, № 1. P. 52–56.
74. Dang D. et al. Comparison of Oral Paracetamol versus Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Randomized Controlled Trial // PLoS One. 2013. Vol. 8, № 11. P. 77888.
  75. Manalastas M. et al. Acetaminophen therapy for persistent patent ductus arteriosus // Neoreviews. 2021. Vol. 22, № 5. P. e320–e331.
  76. Ohlsson A S.P. Cochrane Database of Systematic Reviews Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants (Review) // Cochrane Database. 2018. Vol. 4, № 4. P. 010061.
  77. El-Khuffash A. et al. Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies // *Pediatr Res.* 2014. Vol. 76, № 3. P. 238–214.
  78. Ohlsson A., Shah P.S. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol. 2020, № 1.
  79. Walls L., Baker C.F., Sarkar S. Acetaminophen-induced hepatic failure with encephalopathy in a newborn // *J. Perinatol.* 2007. Vol. 27, № 2. P. 133–135.
  80. Mashally S. et al. Is late treatment with acetaminophen safe and effective in avoiding surgical ligation among extremely preterm neonates with persistent patent ductus arteriosus? // *J. Perinatol.* Springer US, 2021. Vol. 41, № 10. P. 2519–2525.
  81. Noureldein M. et al. Paracetamol for patent ductus arteriosus in preterm infants: a UK national survey // *J. Matern. Neonatal Med.* 2020. Vol. 7058.
  82. Bardanzellu F. et al. Paracetamol in Patent Ductus Arteriosus Treatment: Efficacious and Safe? // *Biomed Res. Int.* 2017. Vol. 2017.
  83. van den Anker J.N., Allegaert K. Acetaminophen in the Neonatal Intensive Care Unit: Shotgun Approach or Silver Bullet // *J. Pediatr.* Elsevier Inc., 2018. Vol. 198. P. 10–11.
  84. Terrin G. et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: A systematic review and meta-analysis // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*

- BMJ Publishing Group, 2016. Vol. 101, № 2. P. F127–F136.
85. Oncel M.Y. et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: A randomized controlled trial // *J. Pediatr.* 2014. Vol. 164, № 3. P. 510–514.
  86. Graham G.G. et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings // *Inflammopharmacology.* 2013. Vol. 21, № 3. P. 201–232.
  87. Dani C. et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial // *Eur. J. Pediatr. European Journal of Pediatrics,* 2021. Vol. 180, № 3. P. 807–816.
  88. Jasani B., Weisz D.E., McNamara P.J. Evidence-based use of acetaminophen for hemodynamically significant ductus arteriosus in preterm infants // *Semin. Perinatol. Elsevier,* 2018. Vol. 42, № 4. P. 243–252.
  89. Dani C. et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants born at 23–24 weeks' gestation: Should we pay more attention? // *Early Hum. Dev.* 2019. Vol. 135, № April. P. 16–22.
  90. Benitz W.E. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: Time to accept the null hypothesis // *J. Perinatol. Nature Publishing Group,* 2010. Vol. 30, № 4. P. 241–252.
  91. Benitz W.E. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants // *Pediatrics.* 2016. Vol. 137, № 1. P. 1–6.
  92. Carmo K.B., Evans N., Paradisis M. Duration of indomethacin treatment of the preterm patent ductus arteriosus as directed by echocardiography // *J. Pediatr. Mosby Inc.,* 2009. Vol. 155, № 6. P. 812–822.
  93. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: A continuing conundrum for the neonatologist? // *Semin. Fetal Neonatal Med. Elsevier Ltd,* 2015. Vol. 20, № 4. P. 272–277.
  94. Hamrick S.E.G. et al. Patent ductus arteriosus of the preterm infant // *Pediatrics.* 2020. Vol. 146, № 5.

95. Abushaban L. et al. Normal reference ranges for left ventricular dimensions in preterm infants // *Ann. Pediatr. Cardiol.* 2014. Vol. 7, № 3. P. 180–186.
96. Abu-Shaweesh J.M., Almidani E. PDA: Does it matter? // *Int. J. Pediatr. Adolesc. Med.* Elsevier Ltd, 2020. Vol. 7, № 1. P. 9–12.
97. Su B.H. et al. Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants // *Pediatr. Neonatol.* Elsevier Taiwan LLC, 2020. Vol. 61, № 2. P. 133–141.
98. Su B.H. et al. Circulatory Management Focusing on Preventing Intraventricular Hemorrhage and Pulmonary Hemorrhage in Preterm Infants // *Pediatrics and Neonatology.* Elsevier (Singapore) Pte Ltd, 2016. Vol. 57, № 6. P. 453–462.
99. Ibrahim T. et al. Selective Treatment of PDA in High-Risk VLBW Infants With Birth Weight  $\leq 800$  g or  $< 27$  Weeks and Short-Term Outcome: A Cohort Study // *Front. Pediatr.* 2021. Vol. 8, № January. P. 1–10.
100. Mitra S. et al. Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd, 2020. Vol. 2020, № 12.
101. Isayama T. et al. Patent Ductus Arteriosus Management and Outcomes in Japan and Canada: Comparison of Proactive and Selective Approaches // *Am. J. Perinatol.* 2015. Vol. 32, № 11. P. 1087–1094.
102. Sankar M.N., Bhombal S., Benitz W.E. PDA: To treat or not to treat // *Congenit. Heart Dis.* Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 14, № 1. P. 46–51.
103. Rozé J.C. et al. Association between early screening for patent ductus arteriosus and in-hospital mortality among extremely preterm infants // *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2015. Vol. 313, № 24. P. 2441–2448.
104. Sellmer A. et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3 // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2013. Vol. 98, № 6. P. 505–510.
105. Bell J.L. et al. Correction to: Baby-OSCAR: Outcome after Selective early treatment for Closure of patent ductus ARteriosus in preterm babies—a statistical analysis plan for short-term outcomes (*Trials*, (2021), 22, 1, (368), 10.1186/s13063-021-05324-3) // *Trials.* Trials, 2021. Vol. 22, № 1. P. 13063.

106. Cambonie G., Clyman R.I., Rozé J.C. Management of persistent ductus arteriosus in very premature neonates. Results of the French TRIOCAPI trial, perspectives for clinicians, and subsequent studies on this topic // *Arch. Pediatr.* 2021. Vol. 28, № 7. P. 501–503.
107. Hundscheid T. et al. Multi-centre, randomised non-inferiority trial of early treatment versus expectant management of patent ductus arteriosus in preterm infants (the BeNeDuctus trial): statistical analysis plan // *Trials.* 2021. Vol. 22, № 1. P. 1–12.
108. Berry M.J. et al. Outcomes of 23- and 24-weeks gestation infants in Wellington, New Zealand: A single centre experience // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, № 1. P. 3–10.
109. Emre Canpolat F. et al. Conservative Non-intervention Approach for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants // *Front Pediatr.* 2020. Vol. 23, № 8. P. 605134.
110. Dani C. et al. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: A randomized controlled study // *Clin. Pharmacol. Ther.* Nature Publishing Group, 2012. Vol. 91, № 4. P. 590–596.
111. Meißner U. et al. Improved closure of patent ductus arteriosus with high doses of ibuprofen // *Pediatr. Cardiol.* 2012. Vol. 33, № 4. P. 586–590.
112. Sallmon H., Koehne P., Hansmann G. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus // *Clin. Perinatol.* 2016. Vol. 43, № 1. P. 113–129.
113. Shin J. et al. Conservative Treatment Without Any Intervention Compared With Other Therapeutic Strategies for Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: A Nationwide Cohort Study in Korea // *Front. Pediatr.* 2021. Vol. 9, № October. P. 1–8.
114. Willis K.A., Weems M.F. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia // *Congenit. Heart Dis.* 2019. Vol. 14, № 1. P. 27–32.
115. de Boode W.P. et al. Role of neonatologist-performed echocardiography in the assessment and management of patent ductus arteriosus physiology in the newborn // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* W.B. Saunders Ltd, 2018. Vol. 23, № 4. P. 292–297.

116. Richards J. et al. A second course of ibuprofen is effective in the closure of a clinically significant PDA in ELBW infants // *Pediatrics*. 2009. Vol. 124, № 2. P. 287–293.
117. Nadir E. et al. Paracetamol treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants // *J. Perinatol*. 2014. Vol. 34, № 10. P. 748–749.
118. Allegaert K. et al. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: Is it valid? // *Archives of Disease in Childhood*. 2013. Vol. 98, № 6. P. 462–466.
119. Constance J.E. et al. Risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated renal dysfunction among neonates diagnosed with patent ductus arteriosus and treated with gentamicin // *J. Perinatol*. Nature Publishing Group, 2017. Vol. 37, № 10. P. 1093–1102.
120. Weisz D.E., Giesinger R.E. Surgical management of a patent ductus arteriosus: Is this still an option? // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. W.B. Saunders Ltd, 2018. Vol. 23, № 4. P. 255–266.
121. Malviya M., Ohlsson A., Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2008. № 1. P. 003951.
122. Weisz D.E. et al. PDA ligation and health outcomes: A meta-analysis // *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics, 2014. Vol. 133, № 4.
123. Ngo S., Profit J., Gould J.B. Trends in Patent Ductus Arteriosus Diagnosis and Management for Very Low Birth Weight Infants // *Pediatrics*. 2017. Vol. 139, № 4. P. 20162390.
124. Park J. et al. Patent ductus arteriosus treatment trends and associated morbidities in neonates // *Sci. Reports* |. 2021. Vol. 11, № 1. P. 10689.
125. Mirea L. et al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: Adjustment for treatment selection bias // *J. Pediatr*. Mosby Inc., 2012. Vol. 161, № 4.
126. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Митупов З.Б., Феоктистова Е.В., Ситникова М.И., Коллеров М.Ю. Н.Ю.В. ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У ДЕТЕЙ // *Российский вестник десткой хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017. P. 25–33.

127. Марасина А. В., Горелик Ю. В., Шихранов А. А., Цытко А. Л., Анцыгин Н. В., Мостовой А. В. М.Р.Р. Хирургическое лечение открытого артериального протока у недоношенных детей с низкой массой тела // Научно-практический журнал Детские болезни сердца и сосудов. 2012. Vol. 1.
128. Reese J. et al. Management of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants in 2020 // Front. Pediatr. | www.frontiersin.org. 2021. Vol. 8. P. 590578.
129. Scerbo D. et al. Percutaneous Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Very-Low-Weight Infants Practice Gaps // Neoreviews. 2020. Vol. 21, № 7. P. 469–478.
130. Agrawal H. et al. New Patent Ductus Arteriosus Closure Devices and Techniques // Interventional Cardiology Clinics. Elsevier Inc., 2019. Vol. 8, № 1. P. 23–32.
131. Janvier A. et al. Anesthetic technique and postoperative outcome in preterm infants undergoing PDA closure // J. Perinatol. 2010. Vol. 30, № 10. P. 677–682.
132. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus // Semin. Neonatol. W.B. Saunders Ltd, 2003. Vol. 8, № 6. P. 425–432.
133. Jain A. et al. Use of targeted neonatal echocardiography to prevent postoperative cardiorespiratory instability after patent ductus arteriosus ligation // J. Pediatr. Mosby Inc., 2012. Vol. 160, № 4.
134. Halliday M. et al. Milrinone use for hemodynamic instability in patent ductus arteriosus ligation // J. Matern. Neonatal Med. Taylor and Francis Ltd, 2017. Vol. 30, № 5. P. 529–533.
135. Ulrich T.J.B. et al. Post-ligation cardiac syndrome is associated with increased morbidity in preterm infants // J. Perinatol. 2018. Vol. 38. P. 537–542.
136. McNamara P.J. et al. Patent ductus arteriosus ligation is associated with impaired left ventricular systolic performance in premature infants weighing less than 1000 g // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010. Vol. 140, № 1. P. 150–157.
137. Serrano R.M. et al. Comparison of ‘post-patent ductus arteriosus ligation syndrome’ in premature infants after surgical ligation vs. percutaneous closure // J. Perinatol. Springer Nature, 2020. Vol. 40, № 2. P. 324–329.

138. Sarkar S., Dechert R., Donn S.M. Is refractory hypotension in preterm infants a manifestation of early ductal shunting? // *J. Perinatol.* 2007. Vol. 27, № 6. P. 353–358.
139. Giesinger R.E., McNamara P.J. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology // *Seminars in Perinatology.* W.B. Saunders, 2016. Vol. 40, № 3. P. 174–188.
140. Bell E., Acarregui M. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* John Wiley & Sons, Ltd, 2001. № 2. P. 000503.
141. Brion L.P., Campbell D. Furosemide for prevention of morbidity in indomethacin-treated infants with patent ductus arteriosus // *Cochrane Database Syst. Rev.* Wiley, 2001. № 3. P. 001148.
142. Cotton R., Suarez S., Reese J. Unexpected extra-renal effects of loop diuretics in the preterm neonate // *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 2012. Vol. 101, № 8. P. 835–845.
143. Noori S. et al. Effects of low oxygen saturation limits on the ductus arteriosus in extremely low birth weight infants // *J. Perinatol.* 2009. Vol. 29, № 8. P. 553–557.
144. Vanhaesebrouck S. et al. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007. Vol. 92, № 4. P. 244–247.
145. Letshwiti J.B. et al. A conservative treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants // *Early Hum. Dev.* Elsevier Ireland Ltd, 2017. Vol. 104. P. 45–49.
146. Martini S. et al. To Feed or Not to Feed: A Critical Overview of Enteral Feeding Management and Gastrointestinal Complications in Preterm Neonates with a Patent Ductus Arteriosus // *Nutrients.* 2019. Vol. 12, № 1. P. 83.
147. Benitz W.E., Bhombal S. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patent ductus arteriosus closure in preterm infants // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* W.B. Saunders Ltd, 2017. Vol. 22, № 5. P. 302–307.
148. Ohlsson A S.S. Cochrane Database of Systematic Reviews Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants (Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol. 2. P. 003481.



149. Liebowitz M., Clyman R.I. Prophylactic Indomethacin Compared with Delayed Conservative Management of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: Effects on Neonatal Outcomes // *J. Pediatr.* Mosby Inc., 2017. Vol. 187. P. 119-126.e1.
150. Van Overmeire B A.K.C.A.D.C.D.W.J.A.W.J.H.I.L.J. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. // *Lancet.* 2004. Vol. 364, № 9449. P. 1945–1949.
151. Narayan S.A. et al. Long-term follow-up is not indicated after routine interventional closure of persistent arterial ducts // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* John Wiley and Sons Inc., 2015. Vol. 86, № 1. P. 100–104.
152. Babla K., Shetty S., Kulkarni A. A clinical and echocardiographic approach to evaluation of patent ductus arteriosus in preterm infants // *Paediatr. Child Heal. (United Kingdom).* Elsevier Ltd, 2020. Vol. 30, № 4. P. 129–134.
153. de Freitas Martins F. et al. Relationship of Patent Ductus Arteriosus Size to Echocardiographic Markers of Shunt Volume // *J. Pediatr.* Elsevier Inc., 2018. Vol. 202. P. 50-55.e3.
154. El-Saiedi S. et al. Development of tissue Doppler-derived predictors of hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the ability to incorporate it in targeted neonatal echocardiography protocol // *J. Saudi Hear. Assoc. King Saud University*, 2019. Vol. 31, № 2. P. 69–74.
155. Siassi, Bijan; Noori, Shahab; Wong, Pierre; Acherman R. *Practical Neonatal Echocardiography.* McGraw-Hill Education. 2019. 2020. Vol. 8, № November. 1–11 p.
156. Siassi, Bijan; Noori, Shahab; Wong, Pierre; Acherman R.M.-H.E. *Practical Neonatal Echocardiography.* 1th ed. Mc Graw Hill Education, 2019.
157. Rios D.R. et al. Early Role of the Atrial-Level Communication in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus // *J. Am. Soc. Echocardiogr. American Society of Echocardiography*, 2021. Vol. 34, № 4. P. 423-432.e1.
158. Naulaers G. et al. Echocardiographic Diagnosis and Hemodynamic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Infants // *Front. Pediatr.* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org). 2020. Vol. 8. P. 573627.

159. Ficial B. et al. Survey of PDA management in very low birth weight infants across Italy // Ital. J. Pediatr. Italian Journal of Pediatrics, 2020. Vol. 46, № 1. P. 1–8.
160. Guthrie J.D. A novel echocardiographic marker (PDAM) incorporating the diameter of the patent foramen ovale to assess hemodynamically significant patent ductus arteriosus // J. Diagnostic Med. Sonogr. 2015. Vol. 31, № 1. P. 30–37.
161. Jain A., Shah P.S. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates // JAMA Pediatr. 2015. Vol. 169, № 9. P. 863–872.
162. Guo X. et al. Identification of the hemodynamic significant patent ductus arteriosus in preterm infants // Hong Kong J. Pediatr. Res. 2021. Vol. 4, № 1. P. 17–20.
163. Choi E.K., Park K.H., Choi B.M. Size of Patent Ductus Arteriosus and Echocardiographic Markers of Shunt Volume in Preterm Infants Based on Postnatal Age // Front. Pediatr. 2021. Vol. 9, № April. P. 1–7.
164. Lopez L. et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council // J. Am. Soc. Echocardiogr. Elsevier Inc, 2010. Vol. 23, № 5. P. 465–495.
165. de Boode W.P. et al. The role of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of neonatal shock // Pediatr. Res. 2018. Vol. 84, № 1. P. 57–67.
166. Ficial B. et al. Validation study of the accuracy of echocardiographic measurements of systemic blood flow volume in newborn infants // J. Am. Soc. Echocardiogr. Elsevier Inc, 2013. Vol. 26, № 12. P. 1365–1371.
167. Bischoff A.R. et al. Assessment of superior vena cava flow and cardiac output in different patterns of patent ductus arteriosus shunt // Echocardiography. 2021. № July. P. 1–10.
168. Smith A., El-Khuffash A.F. Defining “haemodynamic significance” of the patent ductus arteriosus: do we have all the answers? // Neonatology. 2020. Vol. 117, № 2. P. 225–232.
169. Polat T.B., Celik I.H., Erdeve O. Early predictive echocardiographic features of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm VLBW infants // Pediatr. Int. 2016. Vol. 58, № 7. P. 589–594.

170. Jantzen D.W. et al. Is combined atrial volumetrics by two-dimensional echocardiography a suitable measure for quantitative assessment of the hemodynamic significance of patent ductus arteriosus in neonates and infants? // *Echocardiography*. 2010. Vol. 27, № 6. P. 696–701.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. **Балашова Екатерина Николаевна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии, член Совета Российского общества неонатологов
2. **Барышникова Ирина Юрьевна** - кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики отдела ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России и ФГБУ НМИЦ ССХ им А.Н. Бакулева
3. **Буров Артем Александрович** - кандидат медицинских наук, заведующий по клинической работе ОХН института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, член Совета Российского общества неонатологов
4. **Дегтярев Дмитрий Николаевич** - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), член Совета Российского общества неонатологов
5. **Ионов Олег Вадимович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), Председатель Российского общества неонатологов
6. **Киртбая Анна Ревазиевна** - кандидат медицинских наук, заведующая по клинической работе ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии, член Совета Российского общества неонатологов
7. **Крючко Дарья Сергеевна** - доктор медицинских наук, начальник управления трансляционной медицины и инновационных технологий ФМБА России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

8. **Ленюшкина Анна Алексеевна**- кандидат медицинских наук, заведующий ОРИТ 2 института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России
9. **Малоземова Ольга Геннадьевна** - врач ультразвуковой диагностики отдела ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России
10. **Митупов Зорикто Батоевич** – доктор медицинских наук, врач - хирург высшей категории хирургического торакального отделения ГБУ ДГКБ им Н.Ф.Филатова г. Москвы
11. **Мовсесян Рубен Рудольфович** – доктор медицинских наук, заведующий отделением кардиохирургии ДГМКСЦВМТ, главный кардиохирург Санкт-Петербурга, член Российского, Европейского и Американского обществ хирургов
12. **Мостовой Алексей Валерьевич**- кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗКО «КОКБ», Калуга; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ИПДО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль
13. **Пруткин Марк Евгеньевич** - заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных №1, Екатеринбург
14. **Разумовский Александр Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист хирург, заведующий отделением детской торакальной хирургии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф.Филатова ДМЗ», заведующий кафедрой детской хирургии ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И.Пирогова» Минздрава России
15. **Рудакова Алеся Анатольевна** - старший научный сотрудник, врач анестезиолог-реаниматолог ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России
16. **Сапун Ольга Ильинична** - заведующая ОРИТН №2 ДККБ г. Краснодар, главный внештатный неонатолог МЗ Краснодарского края, член Совета Российского общества неонатологов
17. **Филиппова Елена Александровна** - кандидат медицинских наук, заведующая отделом ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России

Конфликт интересов: отсутствует

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных PubMed, EMBASE и MEDLINE, Scopus, Web of Science, e-library, clinicaltrial.gov, электронные библиотеки, клинические рекомендации, размещенные на ресурсах The National Institute for Health and Care Excellence, The European Association of Perinatal Medicine, The European Society for Pediatric Research, The European Foundation for the Care of Newborn Infants, The European Society for Neonatology. Глубина поиска составляла 40 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) (Таблица 1,2) для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации (диагностических, профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) с расшифровкой и шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) (Таблица 3) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в её валидности. Методологическое изучение базировалось на вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследований, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

Для минимизации потенциальных ошибок субъективного характера каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере, двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались, и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях представлены для дискуссии в предварительной версии. Обновленная версия для широкого обсуждения была размещена на сайте Российского общества неонатологов (РОН) [www.neonatology.pro](http://www.neonatology.pro) и на сайте Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) [www.raspm.ru](http://www.raspm.ru) для того, чтобы все заинтересованные лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все

замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. врачи-неонатологи
2. врачи-анестезиологи-реаниматологи
3. врачи-педиатры
4. врачи-акушеры-гинекологи
5. врачи ультразвуковой диагностики

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов



**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

#### **Порядок обновления клинических рекомендаций**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием, но не чаще 1 раза в 6 месяцев. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.



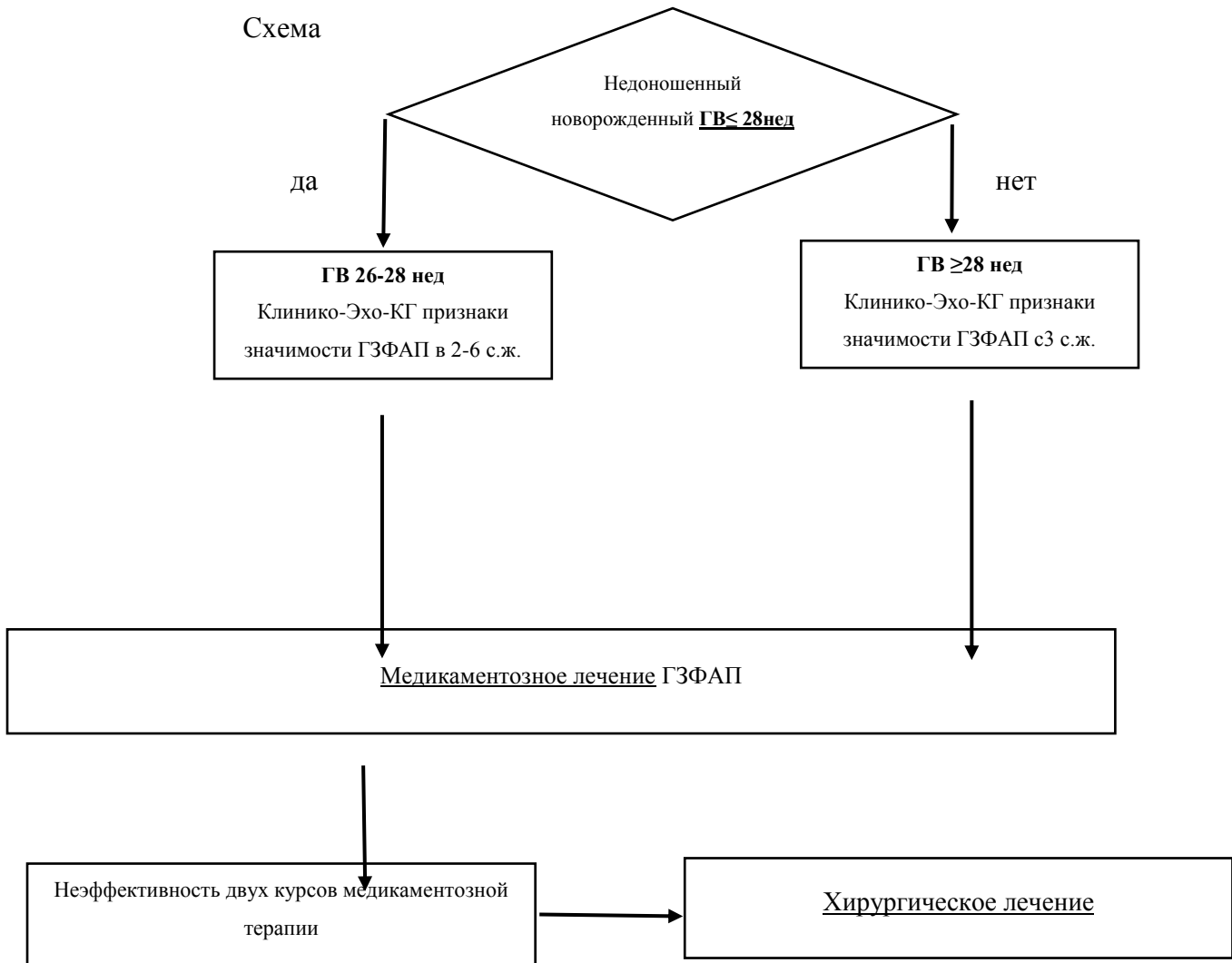
## **Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323 ФЗ.
2. МЗ РФ, Приказ от 10 мая 2017 г. N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная организация здравоохранения) версия 2019.
4. Номенклатура медицинских услуг (Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации) 2020.

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Схема



## **Приложение В. Информация для пациента**

Артериальный проток - это сосуд, который помогает внутриутробно получать кислород из плаценты, минуя легкие. У доношенных детей после рождения, когда младенец делает свой первый вдох, кровь начинает поступать в легкие, поэтому пропадает необходимость в артериальном протоке и он перестает функционировать. Однако у глубоко недоношенных детей артериальный проток может остаться открытым, оказывая неблагоприятное влияние на работу сердца и кровообращения в сосудах легких. У значительно незрелых пациентов функционирование протока может привести к выраженным неблагоприятным исходам-развитию внутрижелудочкового кровоизлияния и смерти.

Основной метод диагностики открытого артериального протока- УЗИ сердца (эхокардиография). Лечение открытого артериального протока зависит от срока гестации и состояния недоношенного ребенка. В зависимости от этого врач принимает решение о методе лечения данной патологии: лекарственный или хирургический. Существуют специальные препараты, благодаря которым проток закрывается медикаментозно. Проводится курс из трех внутривенных введений. Если после двух повторных курсов, проток остается открытым и ребенок нуждается в проведении искусственной вентиляции легких, необходимо прибегнуть к хирургическому закрытию. Хирург делает небольшой разрез на грудной клетке сбоку и накладывает зажим на проток, затем рану послойно ушивают. Ребенок находится под присмотром врачей кардиохирургов и реаниматологов.

Перед выпиской ребенку обязательно проводится контрольное УЗИ сердца.

**Приложение Г1. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

Шкала гемодинамической значимости ОАП у ЭНМТ без данных Эхо-КГ

Источник: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.649515/full>

Критерии балльной системы

	0	1	2	3
Наличие хориоамнионита у матери	нет	да		
Полный курс антенатальной профилактики стероидами	да	нет		
Масса при рождении (г)	> 1250	1000-1250	750-1000	< 750
Дефицит BE(ммоль/л) в КОС пуповинной крови	<-12	-12 до -16	> -16	
Наличие артериальной гипотензии, потребовавшей назначения инотропной терапии	нет	да		
Наличие тахикардии (в мин)	< 160	160-180	> 180	
Потребность в инвазивной ИВЛ	нет	да		ВЧОВЛ
Наличие метаболического ацидоза	pH>7,35	7,25-7,35	7,1-7,25	<7,1
Наличие респираторного ацидоза (pCO <sub>2</sub> , mmHg)	35-45	45-55	55-65	> 65
Максимальный PIP (смH <sub>2</sub> O)	< 18	18-23	> 23	
Снижение PIP % в динамике	>20%	10-20%	< 10%	
FiO <sub>2</sub> при поступлении %	< 40%	40-60%	>60%	
Снижение FiO <sub>2</sub> в динамике %	> 20%	10-20%	<10%	
Количество введений сурфактанта	0	1	>1	

Критерии оценки: ГЗФАП считается гемодинамически значимым при сумме баллов:

с 6-24 ч.ж.-выше 8 баллов; 24-48 ч.ж. выше 6 баллов

## Приложение Г2. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Система классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов (ASA physical status classification system)

Источник: [American Society of Anesthesiologists](http://www.asahq.org)

Классификация	Определение
<b>ASA I</b>	Здоровый пациент
<b>ASA II</b>	Пациент с легким системным заболеванием
<b>ASA III</b>	Пациент с тяжелым системным заболеванием
<b>ASA IV</b>	Пациент с тяжелым системным заболеванием, которое представляет собой постоянную угрозу для жизни
<b>ASA V</b>	Умирающий пациент. Операция по жизненным показаниям.
<b>ASA VI</b>	Констатирована смерть мозга, органы удаляются для донорских целей.

Добавление буквы «Е» обозначает неотложность хирургического вмешательства. Чрезвычайная ситуация определяется как существующая, когда задержка в лечении пациента приведет к значительному увеличению угрозы для жизни. Например: ASA I E, II E, III E или IV E. Класс ASA V, как правило, всегда ASA V E. Класс ASA VI E не существует.

## **Приложение Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

### Приложение с таблице 1 «УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ГЗФАП»:

Обзорная эхокардиография выполняется перед проведением исследования в первую очередь для исключения ВПС, а также оценки сократительной функции сердца и открытого овального окна (ООО) и аспектов переходной гемодинамики, например, высокой легочной гипертензии. Необходимо прицельно визуализировать выводные тракты левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ), аортальный клапан, клапан легочной артерии (ЛА) и убедиться в том, что нет никаких предпосылок для обструкции; из разных доступов проводится оценка анатомии и функции МК, для исключения стеноза и выраженной недостаточности (регургитации) клапана. Следует помнить, что скрининговое исследование, направленное на исключение ВПС проводится только врачом ультразвуковой диагностики, имеющим опыт в диагностике патологии сердечно-сосудистой системы [43,152–155]

Измерение конечного диастолического размера ЛЖ (КДР ЛЖ) и количественную оценку сократительной функции ЛЖ (ФВ ЛЖ) целесообразно определять из левого парастернального доступа в проекции по короткой оси ЛЖ на уровне створок МК в М-режиме, которые будут служить ориентиром для постановки курсора- перпендикулярно линии смыкания створок митрального клапана. Измерения производят от задней поверхности межжелудочковой перегородки до передней поверхности задней стенки ЛЖ [156]. Количественно оценить КДР ЛЖ помогут шкалы Z-score [95] (<https://zscore.chboston.org/>), качественную (визуальную) оценку ЛЖ можно выполнить из классической апикальной четырехмерной позиции в сравнении с правыми отделами. Сразу после рождения будут преобладать правые камеры сердца, у здоровых новорожденных, примерно на третьи-пятые сутки жизни, соотношение правых и левых камер будет меняться на 1:1 — камеры сердца становятся равными, и ближе к пятым суткам жизни, размеры левого сердца начинают преобладать над правыми камерами (ПЖ ~ 2\3 ЛЖ). При наличии ГЗФАП описанные изменения будут происходить гораздо быстрее из-за сочетания падения давления в малом круге кровообращения и увеличения преднагрузки на левые камеры, что является следствием функционирующего



артериального протока и снижения давления в МКК, приводящего к стойкому лево-правому сбросу. Поэтому важно оценивать изменение КДР ЛЖ в динамике. Референсные значения для ФВ ЛЖ находятся в интервале 55-80 %. При неудовлетворительной визуализации (отсутствии УЗ-окна) из апикального и парастернального доступов, оценка сократительной функции ЛЖ производится также качественно («на глаз») в нескольких проекциях из субкостального (подреберного) доступа [43].

На результаты исследования могут существенно повлиять сопутствующие внутрисердечные шунты как на уровне предсердий (ООО, ДМПП — будут разгружать левые отделы, что позволит таким показателям как LA/Ao, E/A и КДР<sub>ЛЖ</sub> находиться в пределах нормативных значений при наличии ГЗ ФАП), так и на уровне желудочков — ДМЖП, который наоборот будет усиливать гемодинамические эффекты ОАП, поэтому важно помнить об ограничении каждого критерия в каждой конкретной клинической ситуации [23,152,153,156–158]

#### **(А) Характеристика протока:**

Визуализировать артериальный проток лучше всего получается из супрастернального или высокого левого парастернального доступов в проекциях по короткой оси [158]. Серия УЗ-срезов, получаемая из данных доступов, позволяет вывести проток одновременно с нисходящей аортой (НАо), стволом и ветвями ЛА, оптимальным считается получение УЗ-среза вдоль левой ветви ЛА (ЛЛА). В данных проекциях производится измерение диаметра протока, определение направления сброса через проток и оценка кровотока в ЛЛА и НАо [23,152,156]

**Диаметр ОАП** измеряют в В-режиме по внутреннему контуру протока в месте максимального сужения (в самом узком месте), так как клиническое значение будет иметь наименьший диаметр, который, как правило, располагается со стороны ЛА у устья ЛЛА. Для более точного прицельного измерения диаметра воспользуйтесь функцией Zoom (масштабирование). При отсутствии удовлетворительного УЗ-окна, позволяющего получить четкие контуры протока в В-режиме, измерение диаметра ОАП следует производить в режиме ЦДК, но, который потенциально будет приводить к завышению истинных размеров протока при некорректной настройке изображения [115,152,158–160]. Полученное измерение индексируют к диаметру ЛЛА (ОАП/ЛЛА), который измеряют аналогичным образом, или к весу новорожденного в кг (ОАП/ вес) с пороговым значением  $\geq 1.4$  мм/кг. Индексированные показатели будут иметь те же ограничения, что и абсолютное измерение диаметра протока [152,153,156]. Индексирование протока относительно веса не будет сохранять свое соотношение с увеличением массы ребенка,

поскольку рост структур сердца, включая проток, не пропорционален прибавке массы тела [156]. Учитывая этот факт, использование индекса ОАП/ЛЛА может показаться более рациональным. Недавно Fernando de Freitas Martins et al. в своем исследовании показали слабую корреляцию между индексированными показателями протока и другими отдельными УЗ-критериями оценки ГЗФАП, что еще раз подчеркивает необходимость комплексной эхокардиографической оценки в дополнение к измерениям диаметра протока [153].

**Направление сброса и скорость кровотока на ОАП** зависят от градиента давления между большим (САД) и малым кругами кровообращения (СДЛА), а также определяется сосудистым сопротивлением самого АП (его диаметром) [158] [23]. При коротком и широком протоке, почти равному диаметру НАО, сопротивление его кровотоку небольшое, поэтому величина и направление сброса будут зависеть от соотношения сосудистых сопротивлений обоих кругов кровообращения.

При ГЗФАП отмечается сброс крови слева направо, т.е. из Ао (с высоким системным давлением) в ЛА (с низким давлением); перекрестный или право-левый сброс (из ЛА в НАО) на протоке будут свидетельствовать о другом патологическом состоянии — высокой легочной гипертензии. В режиме ЦДК, при стандартных настройках аппарата, шунт слева направо будет картироваться красным цветом (поток направлен к датчику), справа налево — синим (поток направлен от датчика). Количественную оценку данных показателей, учитывая высокую частоту сердечных сокращений у новорожденных, производят с помощью постоянно-волнового (Continuous Wave Doppler/CW) или импульсного доплера (Pulsed Wave/PW) с постановкой контрольного объема за самым узким местом протока [152,158] для прицельного размещения курсора, максимально параллельно потоку сброса (вдоль потока), необходимо использовать режим ЦДК. Лево-правый сброс (из Ао в ЛА) на протоке регистрируется выше изолинии — поток направлен к датчику, ниже изолинии прописывается право-левый сброс (из ЛА в НАО) — направление потока сброса от датчика [158].

**Систолю-диастолическое отношение** определяется как отношение пиковой (максимальной) систолической скорости кровотока на протоке —  $V_{max}$ , к конечной диастолической скорости —  $V_{min}$  (см. Рис.). СДО больше 2 ( $V_{max}/V_{min}>2$ ) является критерием пульсирующего (неограниченного) типа кровотока, который имеет низкую пиковую систолическую скорость с высоким градиентом систолической и конечной диастолической скорости, и в первые 7 суток жизни ассоциируется с ГЗ ФАП (чувствительность 93%, специфичность 100%) [23,152,158,159,161]. Кровоток на протоке

с СДО $<2$  расценивают как рестриктивный (ограниченный) сброс, который в 1-е сутки жизни будет указывать на закрытие артериального протока; в более старшем возрасте ( $>2$  с.ж.) персистирующие шунты большого диаметра могут иметь высокую пиковую систолическую скорость, и могут быть неправильно расценены как ограниченные [23]

### **(В) Оценка легочной гиперперфузии:**

Значимый лево-правый сброс на протоке приведет к увеличению легочного кровотока, и как следствие, к увеличению преднагрузки на левые отделы сердца — увеличению притока крови к ЛП и ЛЖ во время диастолы.

Увеличение легочного кровотока оценивают как увеличение **конечной диастолической и средней скорости кровотока на ЛЛА ( $V_{\text{КДЛЛА}}$  и  $V_{\text{СРЛЛА}}$ ) и скорости диастолической волны на легочных венах ( $V_{\text{ДВЛВ}}$ )** [115].

В отсутствии ОАП поток через ЛЛА монофазный, только систолический или с минимальным диастолическим компонентом, практически по базовой линии. Значимый лево-правый сброс через проток будет усиливать кровоток в ЛА, о чем будет свидетельствовать увеличение средней ( $V_{\text{СРЛЛА}} \geq 0.42$  м/с) и конечной диастолической скорости ( $V_{\text{КДЛЛА}} > 0.2$  м/с). Несмотря на то, что определены численные пороговые значения для данных показателей, на практике достаточно зафиксировать отсутствие или наличие диастолического компонента кровотока, учитывая тот факт, что в норме кровоток на ЛЛА только систолический [23,152,156]. Устьевые стенозы ветвей ЛА будут являться ограничением для использования данных критериев в оценке ГЗФАП.

Усиление легочного кровотока находит свое отражение и в увеличении оттока на легочных венах за счет увеличения скорости диастолической волны ( $V_{\text{ДВЛВ}} > 0.3$  м/с). Спектр кровотока на ЛВ следует оценивать в нижних легочных венах (для минимизации угла инсонации) из высокого парастернального доступа по длинной оси, с небольшим поворотом по часовой стрелке, в позиции «stab view» (вид краба) с помощью импульсного доплера (PW), который состоит из двух положительных волн: систолической волны (S) — у недоношенных новорожденных систолическая волна чаще имеет два пика  $S_1$  и  $S_2$ , диастолической волны (D) и одной отрицательной — предсердной волны (A), отражающей сокращение предсердий с забросом крови обратно в ЛВ [23,152]. Данный УЗ-критерий также можно воспроизвести из апикальной четырехмерной позиции с установкой контрольного объема в устье ЛВ или чуть глубже, легче всего получается визуализировать верхнюю правую легочную вену [156].

**Отношение передне-заднего размера ЛП к диаметру корня Ао (ЛП/Ао) будет отражать степень объемной перегрузки левых отделов сердца.**

Усиление легочного венозного возврата приведет к увеличению преднагрузки на левые отделы сердца и, в конечном итоге, к расширению ЛП и ЛЖ. Степень дилатации левых камер индексируется по диаметру корня аорты, который считается относительно постоянным размером при данной гемодинамике. Дилатация ЛЖ будет происходить вторично по отношению к увеличению размеров ЛП [23,152,158].

Учитывая высокую внутри- и межисследовательскую вариабельность, данный критерий является весьма неточным маркером объемной перегрузки левых камер сердца [23,152,162]. Целесообразно придерживаться следующего алгоритма [156]:

1. Из левого парастернального доступа в проекции по короткой оси Ао в М-режиме с установкой курсора перпендикулярно Ао;
2. Диаметр корня Ао измеряют в конце диастолы, когда створки клапана закрыты, от внутренней границы передней стенки, до внешней границы — задней;
3. Переднезадний размер ЛП измеряют в конце систолы (максимальный размер) от внутренней границы передней стенки до задней.

Важно понимать, что индексы ЛП/Ао и КДРлж/Ао потенциально подвержены влиянию сброса на уровне предсердий. Значительное лево-правое шунтирование крови через открытое овальное окно (>2 мм) приведет к разгрузке левых камер сердца и данные показатели, как маркеры ГЗФАП, себя проявлять не будут, т.е. при наличии значимого сброса через проток, значение отношения ЛП/Ао и КДРлж/Ао будет находиться в «нормальном» диапазоне [23,152,153,156–158].

Увеличение легочного венозного возврата также повлечет за собой увеличение **сердечного выброса из ЛЖ**. Учитывая, что СВлж у новорожденных определяется достаточно неточно, значение СВ корректируют (индексируют) по массе тела в кг — СИлж (LVO) > 300 мл/кг/мин [163].

Данный критерий, как и два предыдущих (ЛП/Ао и КДРлж/Ао), не будет себя проявлять при наличии большого сброса на уровне предсердий или при нарушении сократительной функции ЛЖ (ФВлж < 55%).

Оценка СВлж производится по следующей формуле:

$$\text{СИлж (мл/кг/мин)} = \frac{\pi \times (D_{\text{ВТЛЖ}}/2)^2 (\text{см}^2) \times VTI_{\text{ВТЛЖ}} (\text{см}) \times ЧСС (\text{уд/мин})}{\text{масса тела (кг)}}$$

где  $D_{\text{ВТЛЖ}}$  — диаметр выводного тракта ЛЖ,  $VTI_{\text{ВТЛЖ}}$  — интеграл линейной скорости потока в ВТЛЖ, ЧСС — частота сердечных сокращений

Диаметр ВТЛЖ измеряют из левого парастернального доступа в проекции по длинной оси ЛЖ в конце систолы, когда створки аортального клапана открыты. Измерение диаметра производят в точках вращения (крепления) створок аортального клапана, для точности измерения используют прицельное увеличение (функция Zoom) (см. Рис. ) [164]. В литературе описывают различные варианты определения данного измерения, коллектив авторов рекомендует придерживаться описанного выше алгоритма. Интеграл линейной скорости потока (VTI) на выходном тракте ЛЖ определяют из апикальной пятикамерной позиции с использованием импульсного доплеровского режима (PW) с установкой контрольного объема в непосредственном месте измерения диаметра Ao. Необходимо стремиться к минимизации угла инсонации — угла между УЗ-курсором и осью Ao, чтобы избежать занижения значения VTI [163,165,166]. ЧСС рассчитывают непосредственно на полученной доплерограмме кровотока в ВТЛЖ с помощью опции на аппарате — «ЧСС», путем измерения расстояния от начала спектра потока через аорту до начала следующего. Показатель СИ можно также рассчитать в кардиологическом онлайн калькуляторе, при выборе которого, необходимо обращать внимание на единицы измерения и функцию округления конечного результата — как правило, расчеты в готовых калькуляторах производятся в см, и следовательно, итоговый ответ будет представлен в кубических см, т.е. в литрах, при этом работа с новорожденными требует использование других единиц измерения — мм и мл, таким образом, округление до десятых в данном контексте будет очень грубым и может повлечь за собой весомые ошибки. Вариабельность результатов измерений СВлж с помощью Эхо-КГ, по данным разных источников, у одного исследователя довольно высока — до 22%, у разных — соответственно, еще выше, а вариабельность между не- и инвазивными методами может достигать 36%. Такая низкая воспроизводимость критерия связана с несколькими факторами: трудностью точного измерения диаметра ВТЛЖ для вычисления квадрата его радиуса — уменьшение диаметра Ao на 0,9 мм уменьшает СИ на 100 мл/кг/мин; допущение об идеальной круглой форме ВТЛЖ; неточность при измерении VTI; допущение, что кровоток является ламинарным; ошибки, связанные с углом инсонации [165]. Поэтому расчет СИ требует не только хорошей визуализации, но и мануальных навыков врача, что позволит минимизировать количество ошибок, связанных с его воспроизведением. При методичном исполнении данный критерий показывает высокую корреляцию с результатами магнитно-резонансной томографией (МРТ), являющейся «золотым стандартом», правда, лишь в единичных исследованиях [166] . Объем шунта также помогает оценить отношение СВлж к кровотоку в верхней полой вене

(ВПВ) — СИЛЖ/кВПВ (LVO/SVCf). Кровоток через ВПВ служит маркером церебрального кровотока и будет уменьшаться при наличии значимого сброса на протоке, тогда как СИлж будет, напротив, только расти, следовательно, увеличение отношения  $LVO/SVCf \geq 4$  косвенно будет указывать на наличие ГЗ ФАП. Данное утверждение спорное и не всегда находит свое подтверждение у таких новорожденных. Кровоток через ВПВ представляет собой венозный возврат от верхней половины тела, который в основном происходит за счет преддуктальных артерий, в которых кровоток достаточно продолжительное время может оставаться сохранным за счет компенсаторного увеличения ударного объема из ЛЖ [167].

Расчет кВПВ производится аналогично формуле расчета СИлж:

$$\text{кВПВ (мл/кг/мин)} = \frac{\pi \times (D \text{ ВПВ}/2)^2 (\text{см}^2) \times VTI \text{ ВПВ} (\text{см}) \times ЧСС (\text{уд/мин})}{\text{масса тела (кг)}}$$

*масса тела (кг),*

*где D ВПВ — усредненный диаметр ВПВ, VTI ВПВ — интеграл линейной скорости потока в ВПВ, ЧСС — частота сердечных сокращений*

Для измерения диаметра ВПВ используют модифицированную левую высокую парастернальную позицию с наклоном УЗ-датчика в сагиттальной плоскости, с помощью М-режима с установкой курсора максимально перпендикулярно ходу сосуда (чтобы избежать завышения диаметра) на уровне границы с правым предсердием (ПП). В связи со значительным изменением диаметра ВПВ в течении сердечного цикла, при подходе анализируют от 3 до 5 последовательных сердечных циклов, путем измерения двух размеров — максимального и минимального диаметров для получения среднего диаметра ВПВ. Поскольку сечение ВПВ не идеально округлой формы, кроме того, она меняет форму при дыхании (изменении внутригрудного давления) и от пульсации расположенной рядом аорты в ходе сердечного цикла. Ошибки измерения диаметра ВПВ, при расчетах площади поперечного сечения сосуда, будут возводиться в квадрат. Оценку VTI кровотока в ВПВ выполняют из субкостального доступа, как при визуализации открытого овального окна, с помощью импульсного доплера с размещением контрольного объема в устье ВПВ, стараясь максимально минимизировать угол инсонации. Спектр кровотока на ВПВ состоит из трех компонентов — двух положительных волн: систолической, диастолической и одной отрицательной — предсердной А-волны, отражающей сокращение предсердий с забросом крови обратно в ВПВ. Рекомендуется усреднять кривые VTI по 8–10 сердечным циклам, чтобы свести к минимуму колебания, связанные с дыханием. Отрицательные скорости кровотока (А-волна и иногда позднесистолическая

отрицательная волна) следует вычитать из полученного значения для более надежной оценки кровотока через ВПВ[166] . ЧСС рассчитывают аналогичным способом, описанным ранее. При интерпретации результатов важно осознавать присущие этому методу недостатки.

**Максимальная систолическая скорость движения миокарда межжелудочковой перегородки ( $S'MЖП$ )** может надежно использоваться неонатологами для предсимптоматического выявления ГЗ ФАП с пороговым значением  $> 10$  см/сек (чувствительность 100% и специфичность 94%). Высокая частота сердечных сокращений у новорожденных не является ограничением для получения  $S'$  [4]. Маркерами перегрузки левых отделов сердца давлением будут отношение пиков ранней (**E**) и поздней (**A**) скоростей трансмитрального потока (**E/A**) и время изоволюмической релаксации (**IVRT**)[23,115,152,159,168].

Скорости трансмитрального кровотока оценивают из апикальной четырехкамерной проекции с использованием импульсно-волновой доплерографии (PW), с постановкой контрольного объема на уровне створок МК сразу за плоскостью фиброзного кольца в ЛЖ. Из-за относительно низкой податливости незрелого миокарда у недоношенных новорожденных пассивное наполнение ЛЖ затруднено, что находит свое отражение в умеренном снижении диастолической функции и низкой ранней скорости диастолического наполнения —  $E/A1$ ). Поскольку у доношенных новорожденных обычно соотношение  $E/A > 1$ , такое измерение скоростей при значимом сбросе через ОАП называют псевдонормализацией  $E/A$ . Следует помнить, что у недоношенных новорожденных без ОАП данное отношение постепенно становится больше 1 по мере улучшения податливости миокарда [115,152,156,158].

**Время изоволюмической релаксации (IVRT)** — это время между закрытием аортального и открытием митрального клапана (МК). Повышение давления в ЛП приведет к более раннему открытию створок МК, следовательно, уменьшение IVRT ( $< 40$  мсек) будет косвенно свидетельствовать о наличии гемодинамически значимого сброса на протоке. IVRT измеряют из апикальной пятикамерной позиции с использованием импульсного доплера. Контрольный объем помещают в области митрально-аортального контакта между аортальным и митральным клапаном, что позволяет регистрировать как закрытие аортального клапана, так и открытие МК на доплерограмме.

### **(С) Оценка системной гипоперфузии:**

При наличии ГЗ ФАП кровь сбрасывается из системного кровотока на протяжении всего сердечного цикла — и в систолу, и в диастолу, при этом наиболее очевидные

изменения происходят в фазу диастолы, которые можно визуализировать при помощи импульсно-волнового доплера (PW). Ретроградный диастолический кровоток или его отсутствие в передней (ПМА) или средней мозговой артерии (СМА), нисходящей или брюшной аорте, чревном стволе или верхней брыжеечной артерии, а также в почечных артериях будут служить маркерами значительного сброса через ОАП, приводящего к системному обкрадыванию — системной гипоперфузии [23,115,156,158,159,161]. Ограничением для данных критериев может стать выраженная недостаточность (регургитация) на клапане Ао [158]. Допплерографическую визуализацию кровотока в нисходящей аорте можно получить из супрастернального или высокого парастернального доступа в проекции по длинной оси аорты — датчик поворачивают по направлению часовой стрелки примерно на 30 от сагиттальной плоскости и наклоняют несколько влево (метка датчика направлена к голове), кровоток в чревном стволе и верхней брыжеечной артерии можно получить при небольшом наклоне датчика влево из сагиттальной субкостальной позиции (метка датчика направлена к голове новорожденного). Допплерографическая оценка кровотока в ПМА или СМА выполняется при нейросонографии через большой родничок в сагиттальной плоскости сканирования или через передне-боковой родничок в 1-м аксиальном сечении соответственно. При повышенном газообразовании и неудовлетворительной визуализации из субкостального доступа, оценивают кровоток в почечных артериях из правого или левого латеральных позиций — датчик размещают вдоль боковой линии на несколько сантиметров выше уровня пупка, при этом метка датчика направлена вверх (к голове). Кровоток в предуктальных артериях (ПМА и СМА) может долгое время компенсироваться увеличением ударного объема и оставаться сохранным, поэтому проявлять себя как маркер ГЗФАП будет гораздо позже других, и, учитывая тот факт, что в головном мозге есть собственные механизмы регуляции кровообращения, а также наличие у новорожденного значительных внутрижелудочковых кровоизлияний, делают оценку данного показателя весьма неоднозначной [23,44,152,156,158].

Для реализации раннего целевого лечения и отбора когорты наиболее уязвимых новорожденных с оценкой признаков значимости ОАП необходимы ранние, точные и легко воспроизводимые УЗ-критерии. Одновременное присутствие этих трех качеств является сложной задачей; легко воспроизводимые параметры, к примеру, отношение передне-заднего размера ЛП к корню Ао (ЛП/Ао), по данным ряда исследований, характеризуются низкой чувствительностью и специфичностью, а также слабой статистической корреляцией, а параметры, которые, при методичном их выполнении,



показывают высокую корреляционную связь с данными магнитно-резонансной томографией, являющейся «золотым стандартом» диагностики (LVO/SVCf) — на практике воспроизводятся с бóльшей долей ошибки за счет технически сложного алгоритма. Следовательно, возникает необходимость в разработке новых предикторов гемодинамической значимости функционирующего артериального протока. На основании этой концепции за последние десятилетие было предложено несколько новых УЗ-маркеров ГЗ ФАП:  $V_{max}/V_{min}$  [152], ОАП/ЛЛА [152],  $V_{двЛВ}$ ,  $E/A > 1$  [152], IVRT, S`МЖП [154], длина протока  $< 5.2$  мм (чувствительность 82%, специфичность 83%) [169], время полусистолического спада — время необходимое для падения пиковой систолической скорости на протоке в двое  $1/2 SDT < 90$  мс (чувствительность 63% и специфичность 100%) [152] и объем ЛП индексированный к ППТ, пока как предполагаемый маркер ГЗ ФАП [170]. Пока что актуальная информация по диагностике и оценке ГЗФАП в большинстве своем ограничена использованием прежних критериев и/или содержит недостаточное количество данных о новых переменных. На сегодняшний день не существует абсолютного и единственного маркера ГЗФАП — ультразвуковой подход к диагностике и оценке данного патологического состояния остается комплексным, и требует определения не только характеристик протока, но и оценки легочной и системной перфузии, и заключается в использовании определенного перечня критериев, которые по средствам различных механизмов гемодинамики будут косвенно указывать на наличие значимого сброса на протоке.

По данным опубликованной литературы среди ученых нет единого мнения как в отношении лучшего параметра, так и о необходимом количестве критериев для диагностики ГЗ ФАП. По понятным причинам, для эхокардиографии «на месте», направленной для мониторинга и оптимизации ведения пациентов, представленный перечень УЗ-критериев необходимо рационализировать, а именно сделать выбор в пользу нескольких критериев с учетом, в первую очередь, технического оснащения и врачебных навыков диагностики, потому как именно методичность воспроизведения критериев будет сказываться на итоговом результате; второй момент, который следует учитывать при выборе критериев — это диагностическая значимость протокола, к примеру, протоковые параметры являются разными характеристиками одной структуры — протока, поэтому в данном блоке можно сделать выбор разве что в пользу одного из индексированного показателя диаметра протока; зато в блоке оценки легочной перфузии, напротив, критерии условно можно поделить на три группы: маркеры легочной гиперперфузии —  $V_{кдЛЛА}$ ,  $V_{срЛЛА}$ ,  $V_{двЛВ}$ , маркеры объемной перегрузки левого сердца — ЛП/Ао, КДРлж/Ао,

СИлж, СИлж/кВПВ и критерии перегрузки давлением — E/A, IVRT, где из каждой группы достаточно выбрать один критерий, так как внутри группы параметры будут дублировать друг друга — указывать на одно и тоже гемодинамическое состояние, и таким образом сохранить диагностическую ценность протокола, а также сократить необходимое время для выполнения исследования у недоношенного новорожденного; но тем не менее, включение большего количества критериев в протокол исследования позволит получить больше информации о состоянии гемодинамики, и в клинически сложных/спорных случаях принять нужное решение.

Попытка стандартизировать протокол ультразвуковой диагностики и оценки ГЗ ФАП подразумевает не только включение конкретных критериев, но и одинаковых условий его исполнения. Учитывая такие факторы, как разное техническое оснащение в перинатальных центрах страны и неодинаковый уровень владения навыками эхокардиографии специалистами ультразвуковой диагностики, которые являются определяющими для выбора критериев, ниже предложен один из возможных вариантов диагностического протокола, который может изменяться в зависимости от технических возможностей отделения и диагностического опыта оператора.

<b>Протокол ультразвуковой оценки ГЗ ФАП</b>		Дата: ____ . ____ . 2022 г	
<b>ФИО:</b> _____			
<b>Дата рождения (возраст):</b> _____		<b>Вес:</b> _____ г	
<b>Эхокардиографические критерии</b>	<b>Степень гемодинамической значимости ОАП</b>		
	<i>легкая</i>	<i>умеренная</i>	<i>тяжелая</i>
<b>Обзорная эхокардиография</b>			
<i>Анатомия сердца</i>		<i>Норма</i>	
<i>Левый желудочек, КДР ЛЖ* (Z-score), мм/ ФВ ЛЖ, % (В-, М-режимы)</i>		<i>КДР ЛЖ _____ мм/ ФВ _____ %</i>	
<i>Сброс на уровне предсердий, направление/диаметр, мм (ЦДК)</i>		<i>Лево-правый/ _____ мм</i>	
<b>(А) Характеристика протока:</b>			
<b>1</b>	<i>Диаметр ОАП, мм (В-режим)</i>	<i>&lt; 1.5</i>	<i>1.5 — 3</i>
<b>2</b>	<i>dОАП/вес, мм/кг (В-режим)</i>		<i>≥ 1.4</i>

3	<i>dOAI/dЛЛА, мм/мм (В-режим)</i>	<i>&lt; 0.5</i>	<i>0.5 — 1</i>	<i>&gt; 1</i>
4	<i>Направление сброса (PW/CW)</i>	<i>Л=&gt;П</i>		
5	<i>Vmax, м/с (PW/CW)</i>	<i>&gt; 2</i>	<i>1.5 — 2</i>	<i>&lt; 1.5</i>
6	<i>Vmax/Vmin (PW/CW)</i>	<i>&lt; 2</i>	<i>2 — 4</i>	<i>&gt; 4</i>
<b>(В) Оценка легочной гиперперфузии:</b>				
1	<i>V<sub>кд</sub>ЛЛА, м/с (PW)</i>	<i>&lt; 0.2</i>	<i>0.2 — 0.5</i>	<i>&gt; 0.5</i>
2	<i>V<sub>дв</sub>ЛВ, м/с (PW)</i>	<i>&lt; 0.3</i>	<i>0.3 — 0.5</i>	<i>&gt; 0.5</i>
3	<i>ЛП/Ао* (М-режим)</i>	<i>&lt; 1.5</i>	<i>1.5 — 2</i>	<i>&gt; 2</i>
4	<i>Е/А* (PW)</i>	<i>&lt; 1</i>	<i>1 — 1.5</i>	<i>&gt; 1.5</i>
<b>(С) Оценка системной гипоперфузии:</b>				
<b>Диастолический компонент кровотока:</b> — в нисходящей (или в брюшной) аорте, ИЛИ — в чревном стволе (или в верхней брыжеечной) артерии		<i>Антеградный (норма)</i>	<i>Отсутствует (нулевой)</i>	<b>Ретроградный (обратный ток крови)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>— при <i>ООО &gt; 2 мм</i> показатели могут находиться в пределах нормативных значений</li> </ul> <p><i>КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ЦДК — цветное доплеровское картирование, PW — импульсный доплер, CW — постоянно-волновой доплер, Vmax — пиковая систолическая скорость, Vmin — конечная диастолическая скорость, ЛЛА — левая легочная артерия, V<sub>кд</sub>ЛЛА — конечная диастолическая скорость на ЛЛА, V<sub>ср</sub>ЛЛА — средняя скорость на ЛЛА, V<sub>дв</sub>ЛВ — скорость диастолической волны на легочных венах, ЛП — левое предсердие, Ао — аорта, Е/А — отношение пиков ранней (Е) и поздней (А) скоростей трансмитрального потока.</i></p>				