# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**СТОЙКОЕ ФЕТАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ / ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У НОВОРОЖДЕННОГО**

# ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

* 1. **Коды МКБ-10**

|  |  |
| --- | --- |
| **МКБ-10** | |
| Р29.3 | Стойкое фетальное кровообращение у новорожденного |

* 1. **Дата разработки протокола:** 2020 г.

# Сокращения, используемые в протоколе:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ВДГ | – | врожденная диафрагмальная грыжа |  | |
| ВПС | – | врожденный порок сердца |  | |
| ВЧО | – | высокочастотная осцилляторная |  | |
| ИВЛ | – | искусственная вентиляция легких |  | |
| ЛГ | – | легочная гипертензия |  | |
| ОАП | – | открытый артериальный проток |  | |
| ООО | – | открытое овальное окно |  | |
| ОПСС | – | общее периферическое сосудистое сопротивление |  | |
| ПЛГН | – | персистирующая легочная гипертензия у новорожденного | | |
| СЛС | – | сопротивление легочных сосудов |  | |
| СФКН | – | стойкое фетальное кровообращение у новорожденного | | |
| ЧД | – | частота дыхания |  | |
| ЭКГ | – | электрокардиография |  | |
| ЭКМО | – | экстракорпоральная мембранная оксигенация |  | |
| ЭхоКГ | – | эхокардиография |  | |
| FiO2 | – | фракция вдыхаемого кислорода |  | |
| PaO2 | – | partial pressure of oxygen in arterial blood/ |  | |
|  |  | парциальное давление кислорода в артериальной крови | | |
| PaCO2 | – | partial pressure of carbondioxide in arterial blood/ |  | |
|  |  | парциальное давление диоксидауглерода в артериальной крови | |
| PAP | – | давление в легочной артерии |  | |
| РЕЕР | – | positive end expiratory pressure/ | | |
|  |  | положительное давление в конце выдоха |  | |
| РIP | − | peak inspiratory pressure / пиковое давление |  | |
| PVR | – | легочное сосудистое сопротивление |  | |
| ppm | – | parts per million – частей на миллион |  | |
| SpO2 | – | saturation level of oxygen in hemoglobin | – | |
|  |  | насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови, | | |
|  |  | определенный методом пульсоксиметрии |  | |
| Tin | – | inspiratory time / время вдоха |  | |
| КОС | – | кислотно-основное состояние крови |  | |
| УД | – | уровень доказательности |  | |

* 1. **Пользователи протокола:** неонатологи
  2. **Категория пациентов:** новорожденные
  3. **Шкала уровня доказательности**

|  |  |
| --- | --- |
| А | Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| В | Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественный (++) обзор когортных исследований или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты  которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| С | Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Их результаты могут быть распространены на соответствующую популяцию |
| D | Описание случая или серии случаев, или неконтролируемое исследование, или  мнение экспертов |
| GCP | Хорошая клиническая практика |

* 1. **Определение [1]:**

**Персистирующая легочная гипертензия у новорожденного** возникает в том случае, когда вследствие высокого сопротивления сосудов легких у плода сохраняется фетальное кровообращение, т.е. шунтирование крови справа налево через Боталлов проток и/или овальное окно. Это в свою очередь приводит к тяжелой гипоксемии, при которой классические методы респираторной поддержки могут быть неэффективными. ПЛГН встречается у 1,9 на 1000 живорожденных младенцев.

# Классификация ПЛГН

**Идиопатическая ПЛГН:** полагают, что причины этой патологии обусловлены нарушением развития сосудов легких во внутриутробном периоде и, как следствие, – нарушением механизмов легочной вазодилатации с сохранением высокого легочного сосудистого сопротивления.

**ПЛГН, вызванная или связанная с** тяжелыми, преимущественно паренхиматозными заболеваниями легких – такими, как бронхолегочная дисплазия (вторичная ПЛГН) –в этих случаях легочная вазоконстрикция в значительной степени связана с патогенезом основного заболевания.

# МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

* 1. **Диагностические критерии:**

**В анамнезе:**

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

# Физикальное обследование:

* стойкий центральный цианоз;
* тахипноэ, часто не сопровождающееся втяжением уступчивых мест грудной клетки;
* нормотония, затем артериальная гипотензия;
* Патологические шумы в сердце не обязательны.

Возможны следующие признаки:

* при пальпации определяется пульсация парастернально слева, пульсация может быть даже видна;
* систолический щелчок на ЛА слева парастернально при недостаточности трехстворчатого клапана
* диастолический шум при недостаточности легочного клапана
* акцент II тона над легочной артерией, на фоне приглушения I тона;
* легочно-гипертензивный криз – острый подъем давления в ЛА, сопровождаемый редукцией сердечного выброса и резким снижением оксигенации.

# Лабораторные исследования:

* Анализ газов крови: – метаболический или смешанный ацидоз (рН ˂ 7,25 и ВЕ ˃ − 10ммоль/л);
* Индекс оксигенации: MAP∗FiO2/рО2 (либо показатель сатурации)
* Тест на гипероксию (измерение PaO2 после 15 минут 100% кислорода) и гипероксический-гипервентиляционный тест следует использовать только при отсутствии сердечной эхокардиографии.
* Общий анализ крови: полицитемия;
* Биохимический анализ крови − гипокальциемия, при ее сочетании с гипогликемией
* Снижение ударного объема сердца (на ЭхоКГ);
* Анализ газового состава и кислотно-основного состояния **артериальной крови** в динамике (при невозможности - капиллярной):
  + рефрактерная гипоксемия;
  + возможно преобладание предуктальной SpO2, измеренное на правой руке (до впадения артериального протока), над постдуктальной SpO2, измеренной на левой руке и на ногах (после впадения артериального протока). При ПЛГН разница по пре/постдуктальный SpO2 более 5%.

# Инструментальные исследования:

Диагноз ПЛГН окончательно подтверждается методом эхокардиографии с доплеровским картированием (ЭХО-КГ). Проведение ЭХО-КГ обязательно для всех новорожденных с цианозом, который не объясняется заболеванием паренхимы легких, для исключения врожденных пороков сердца, дисфункции миокарда или подтверждения диагноза ПЛГН.

Эхокардиографическая картина ПЛГН демонстрирует анатомические структуры сердца без изменений, но с признаками легочной гипертонии (напр., сглаженная или смещение межжелудочковой перегородки влево). При допплеровском картировании отмечается шунтирование кровотока справа налево через артериальный проток и/или овальное окно. Определение струи регургитации, характерной для недостаточности трехстворчатого клапана с применением модифицированного уравнения Бернулли можно использовать для примерной оценки систолического давления в правом желудочке.

Если отсутствует обструкция исходящего потока из правого желудочка, можно подсчитать и систолическое давление в легочной артерии с помощью формулы: р = 4 х V2 (р - разница давления на уровне трискупидального клапана, v - максимальная скорость регургитации в трикуспидальном клапане) [5]. Кроме того, эхокардиография может применяться для оценки вентрикулярной функции, которая может быть нарушена.

# Выраженность легочной гипертонии по данным эхокардиографии

При помощи эхокардиографии возможно определить степень выраженности легочной гипертонии.

Применяя поток регургитации в трикуспидальном клапане и/или изменение положения перегородки, расчетное давление в правом отделе сердца сравнивают с системным артериальным давлением.

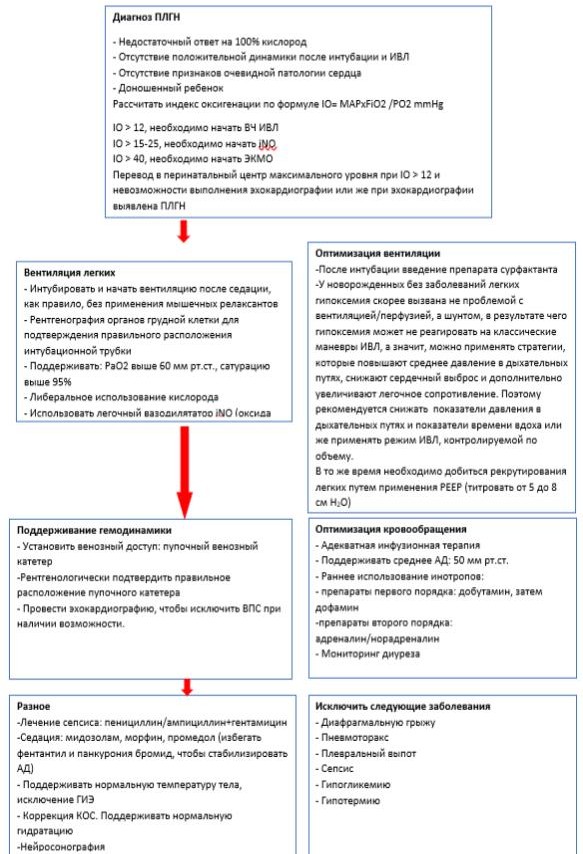
# Существует следующая классификация выраженности ПЛГН:

* Легкой степени (ПЛГН): расчетное давление в правых отделах сердца равна половине или двум третям системного артериального давления
* Умеренная: расчетное давление в правых отделах сердца выше, чем три четверти системного артериального давления, но ниже системного артериального давления
* Тяжелая: расчетное давление в правом отделе сердца выше, чем системное артериальное давление (среднее артериальное).
* Признаки дисфункции правого желудочка указывают на тяжелую легочную гипертонию
* Признаки дисфункции обоих желудочков могут говорить о глобальном нарушении сердечной функции
* Рентгенография органов грудной клетки поможет подтвердить или исключить легочную патологию, ВДГ.

При идиопатической ПЛГН – прозрачные (воздушные) легкие с обеднением сосудистого рисунка. Размеры сердца чаще не увеличены, но возможна некоторая степень кардиомегалии; Неинвазивное измерение АД (систолическое, диастолическое, среднее):

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

* 1. **Диагностический алгоритм:**



# Формула для определения степени ОРДС новорожденных

OI = OSI x 2; OSI = MAP x FiO2 x 100/ preductal St

OI – индекс оксигенации

OSI индекс сатурации кислородом

MAP среднее давление в дыхательных путях

FiO2 фракция кислорода на вдохе

preductal St – предуктальная сатурация

# Степень ОРДС новорожденных:

OI 4–8 слабо выраженная степень;

OI 8 ‐16 умеренная степень;

OI >16 - тяжелая степень.

OSI 5–7.5, слабо выраженная степень

OSI: 7.5– 12.3 умеренная степень

OSI:>12.3 тяжелая степень

**Перечень основных диагностических мероприятий:**

Эхокардиография с доплеровским картированием;

Общий анализ крови;

Анализ газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови; Рентгенография органов грудной клетки;

Неинвазивное измерение АД (систолическое, диастолическое, среднее).

# Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

ЭКГ;

Магнитно-резонансное исследование;

Гипероксический тест;

Гипервентиляционный гипероксический тест.

Биохимический анализ крови;

# Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

При проведении дифференциального диагноза необходимо помнить, что ПЛГН наиболее часто вызывается вышеперечисленными основными заболеваниями (см. п. 1.8).

Поэтому критериям исключения диагноза ПЛГН является отсутствие изменений на ЭхоКГ (см. в п.2.1 классификацию выраженности ПЛГН).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Диагноз*** | ***Обоснование для дифференциальной диагностики*** | ***Обследования*** | ***Критерии исключения диагноза ПЛГН*** |
| Сепсис | ПЛГН, вызванная  (связанная с) сепсисом. | Анамнез беременности и родов; | В анамнезе наличие  хориоамнионита, длительного безводного |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Необходимо продолжать лечение основного заболевания | бакпосев крови;  ОАК;  СРБ;  рентгенография органов грудной клетки | периода (более 18 часов), бессимптомная бактериурия, выявления стрептококка группы В из родовых путей, температура во время родов.  В ОАК признаки воспаления: лейкцотоз/лейкопения, лейкоцитарный индекс более 0,2, СОЭ более 10 мм/час на первой неделе или более 15 мм/час на второй неделе; стойкая гипоксемия; СРБ более 1  мг/дл или более 10 мг/л |
| Тяжелые, преимущественно паренхиматозные заболевания легких | В этих случаях легочная вазокон- стрикция в значительной степени  связана с патогенезом основного заболевания: с синдромом мекониальной аспирации (САМ),  пневмонией, тяжелыми формами РДС, диафрагмальной грыжей и другими формами легочной гипоплазии.  Необходимо продолжать лечение основного  заболевания | В анамнезе запоздалые роды; рентгенография органов грудной клетки; ЭхоКГ с допплеровским картированием | Для САМ характерно наличие мекония в околоплодных водах, ребенок при рождении НЕАКТИВНЫЙ.  Для РДС и гипоплазии легких на рентгенограмме: снижение объема легких, наличие воздушных бронхограмм, снижение пневматизации легочной ткани;  На ЭхоКГ наличие вышеописанных признаков ПЛГН. |
| Пневмоторакс | ПЛГН может быть осложнением пневмоторакса. Необходимо продолжать лечить основное  заболевание. | Рентгенография органов грудной клетки | Рентгенография органов грудной клетки- наличие воздуха во внелегочном пространстве |
| ВПС | ПЛГН, вызванная (связанная с) ВПС.  Возможно, что в  этом случае легочная | Измерение предуктальной и постдуктальной сатурации; проведение гипероксического и  гипервентиляционного | При коарктации дуги аорты характерна разница артериального давления в верхних и нижних конечностях;  при наличии ПЛГН |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | вазоконстриукция в значительной степени связана с гипоксией и ацидозом. | тестов; измерение артериального давления на верхней и нижней конечностях; рентегнография органов грудной клетки; ЭхоКГ с допплеровским картированием | выявляется разница предуктальной и постдуктальной сатурации. Для ПЛГН во время проведения гипероксического гипервентиляционного тестов характеро краткровременное улучшение оксигенации; ЭхоКГ основной метод дифференциальной диагностики ВПС и ПЛГН. |

# ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

1. **ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

# Показания для плановой госпитализации: нет.

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

# ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

* 1. **Карта наблюдения пациента:**

Лечение ПЛГН, в основном, симптоматическое.

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

Специальная терапия проводится в отношении всех сопутствующих паренхиматозных заболеваний легких.

# Немедикаментозное лечение:

Соблюдение строгого лечебно-охранительного режима;

Респираторная терапия;

Кислородотерапия [УД–B];

Искусственная вентиляция легких [УД–B];

Конвекционная ИВЛ, проводимая в первые 2-3 суток в управляемом режиме; Высокочастотная искусственная вентиляция легких [УД– B];

Респираторная терапия.

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

# Перечень основных лекарственных средств:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараты** | **Разовая доза** | **Кратность**  **введения** | **УД** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вазодилататоры | | | |
| Оксид азота (NO)  (после регистрации в РК) | Оксид азота | Постоянно, в течение 1-5 суток. Суточная доза: до 20 ppm | А  [8,10, 27,29,30] |
| Простагландин Е1  – Алпростадил | Начальная доза:  0,01-  0,05  мкг/кг/мин минуту, постоянная внутривенная инфузия. | Подбор дозы в зависимости от клинического ответа и динамики показателей по ЭХОКГ.  Поддерживающая доза: 0,005-0,02  мкг/кг/мин. | А [11,13,14,28] |
| Один из препаратов сурфактанта (см. Протокол по РДС): | | | |
| Порактант альфа | 200 мг/кг | Кратность зависит от  клинической картины, течения болезни | А [5,9,17,18] |
| Берактант | 100 мг/кг | А [5,9,17,18] |
| Альвеофакт | 54 мг/кг | D [11,13,14,17] |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Кардиотонические препараты | | | |
| Добутамин (препарат выбора) | 5 -10- 15  мкг/кг/мин | Постоянная внутривенная инфузия, подбор дозы в зависимости от клинического ответа и динамики показателей по  ЭХОКГ |  |
| Норадреналин | 0,1 - 1  мкг/кг/мин | Постоянная внутривенная инфузия, подбор дозы в зависимости от клинического ответа и динамики показателей по  ЭХОКГ |  |
| Допамин (дополнительно) | 5 - 15  мкг/кг/мин | Постоянная внутривенная инфузия, подбор дозы в зависимости от клинического ответа и динамики показателей по  ЭХОКГ |  |

**Перечень дополнительных лекарственных средств:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараты** | **Разовая доза** | **Кратность**  **введения** | **УД** |
| Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ5)  Силденафил | 2-(8) мг/кг/сут | Каждые 6 часов, 4 раза в сутки | A [12,20,23,25] |
| Антагонисты  эндотелииновых (ET-1) рецепторов – Бозентан (после регистрации в РК) | 4 мг/кг/сут | Каждые 12 часа, | A |
|  | 2 раза в сутки | [4,11,18,25,26] |
| Ингибиторы  фосфодиэстеразы 3 (ФДЭ3)  Милринон  (после регистрации в РК) | Ударная доза –  50мкг/кг; препарат  вводят медленно, в  течение 10 мин.  Поддерживающая доза  0,375-0,75мкг/кг/мин. |  | A  [18,19,20,27] |
| **Неселективные вазодилататоры** | | | |
| Магния сульфат | 250 мг/кг/30 минут | Поддерживающая доза 10–50  мг/кг/час | A [4,9,16,19] |
| Нитроглицерин | 0,25-0,5 мкг/кг/мин |  | A  [1,2,5,6,7,9] |
| **Препараты для парентерального питания** | | | |
| Аминокислоты (аминовен) | 3-4 г/кг/сут | Постоянно, до  полного перехода  на энтеральное  кормление | A  [5,6,7,9] |
| Жировые эмульсии  (липофундин, интралипид,  незаменимые жировые  кислоты;  SMOFлипид) | 1-2 г/кг/сут |
| Стандартизированный препарат для парентерального питания (Numeta G13, G16) |  | Постоянно, до  полного перехода  на энтеральное  кормление | В  [31] |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Водорастворимые и жирорастворимые витамины:  Солувит, Виталипид | 1 мл/кг  1 мл/кг |  | A [5,6,7,9] |
| Глюкоза 10%, 40%, | 6-12 мг/кг/мин | A [1,2,18,19, 24] |
| Раствор кальция глюконата 10% | 1-2 ммоль/кг | A [1,2,18,19,24] |
| Раствор натрия хлорида 0,9%, 5%. | Зависит от уровня натрия в крови | A [1,2,18,19,24] |
| Раствор магния сульфата 25%. | 0,2 мл/кг/сут |  | A [1,2,18,19,24] |
| Раствор калия хлорида 7,5% | 1 ммоль/кг | A [1,2,18,19,24] |
| Гепарин | 1 Ед. гепарина на 1мл раствора для парентерального  питания | A [1,2,18,19,24] |
| **Седативные препараты** | | | |
| Диазепам | 0,5% в/в болюсно  по 0,1-0,25 мг/кг | каждые 6 часов | A  [5,6,7,9,24] |
| Мидазолам | 0,5% – в/в болюсно 0,05-0,15 мг/кг  или в/в капельно  0,1-0,6 мг/кг/сут. | каждые 2-4 часа | A [5,6,7,9,24] |
| **Наркотические анальгетики** | | | |
| Промедол | 1% – в/в болюсно 0,05-0,2 мг/кг,  в/в капельно 0,1-  0,2мг/кг/час |  | A  [1,2,18,19,24] |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фентанил | 0,005% – в/в  болюсно до 5-10мкг/кг, в/в капельно 1- 5мкг/кг/ч; |  | A  [1,2,18,19,24] |
| Морфин | 1%\* – в/в болюсно 0,05-0,2 мг/кг,  в/в капельно 0,1-  0,15 мг/кг/ч. |  | A  [1,2,18,19,24] |

* 1. **Хирургическое вмешательство:** см. КП оперативного и диагностического вмешательства «Экстракорпоральная мембранная оксигенация как метод лечения тяжелых форм сердечной и дыхательной недостаточности».

# Другие виды лечения: нет.

**Показания для консультации специалистов:**

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

# Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

* при наличии признаков кардио-респираторной недостаточности;
* при потребности в высоких концентрациях кислорода, аппаратной ИВЛ, кардиотонических препаратов.
* При потребности в кислороде >40% перевод в Перинатальный центр 3 уровня.

# Дальнейшее ведение:

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

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

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

# Медицинская реабилитация:

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

# Индикаторы эффективности лечения ПЛГН:

* Оценка ЭХО-графической картины;
* увеличения РаО2>50 мм.рт.ст., SpO2≥95%;
* снижение потребности в высоких концентрациях вдыхаемого кислорода.

# ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

* 1. Список разработчиков: д.м.н., проф. Чувакова Т.К., д.м.н., проф. Джаксалыкова К.К., м.м.н. Карин Б.Т.

# Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует

# Рецензенты:

# Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

# Список использованной литературы:

1. Alameh J, Bachiri A, Devisme L, et al. Alveolar capillary dysplasia: a cause of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Eur J Pediatr - 2002; 161:262.
2. Alano M, Ngougmna E, Ostrea E, et al. Analysis of nonsteroidalantiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics - 2001; 107:519.
3. Bhuta T, Clark R, Henderson-Smart D. Rescue high frequency oscillatory ventilation vs conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. Cochrane Database Syst Rev - 2000.
4. Chandran S, Haqueb M, Wickramasinghe H, Win Z. Use of magnesium sulphate in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Trop Pediatr - 2004; 50:219.
5. Adjunctive therapies for treatment of severe respiratory failure in neonates. Gortner L. Klin Padiatr. 2015 Mar;227(2):51-3.
6. Farrow K, Fliman P, Steinhorn R. The diseases treated with ECMO: Focus on PPHN. Semin Perinatol - 2005; 29:8.
7. Adjunctive Therapies for Treatment of Severe Respiratory Failure in Neonates. Sürmeli-Onay O1, Korkmaz A, Yiğit S, Yurdakök M. Turk J Pediatr. 2012 May- Jun;54(3):239-46.
8. Finer N, Barrington K. Nitric oxide in respiratory failure in full-term and nearly full- term newborn infants. Cochrane Database Syst Rev - 2001.
9. Greenough A, Khetriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. Paediatr Respir Rev - 2005; 6(2).
10. Kinsella J, Abman S. Inhaled nitric oxide therapy in children. PaediatrRespir Rev - 2005; 6: 190.
11. Konduri G. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn.ClinPerinatol - 2004; 31(1).
12. Sildenafil in Term and Premature Infants: A Systematic Review. Perez KM, Laughon M. ClinTher. 2015 Nov 1;37(11):2598-2607.e1
13. Ng С, Franklin O, Vaidya M, et al. Adenosine infusion for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn.PediatrCrit Care Med - 2004; 5:10.
14. Steinhorn R. Pulmonary Hypertension, Persistent-Newborn.eMedicine 2003.
15. Stoll B. Kliegman R. Respiratory tract disorders. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Elsevier. 2004.
16. Tolsa J, Cotting J, Sekarski N, et al. Magnesium sulphate as an alternative and safe treatment for severe persistent pulmonary hypertensionof the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed -1995; 72: F184
17. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. Polin RA, Carlo WA; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics.Pediatrics. 2014 Jan;133(1):156-63
18. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Teng RJ, Wu TJ. J Formos Med Assoc. 2013 Apr;112(4):177-84.
19. Advances in Neonatal Pulmonary Hypertension. Steinhorn RH. Neonatology. 2016;109(4):334-44.
20. Reliable and developmentally appropriate study end points are needed to achieve drug development for treatment of pediatric pulmonary arterial hypertension. Sun H, Stockbridge N, Ariagno RL, Murphy D, Nelson RM, Rodriguez W. J Perinatol. 2016 Jul 14.
21. Inhaled pulmonary vasodilators for persistent pulmonary hypertension of the newborn: safety issues relating to drug administration and delivery devices. Cosa N, Costa E Jr. Med Devices (Auckl). 2016 Apr 12;9:45-51.
22. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Lakshminrusimha S, Keszler M. Neoreviews. 2015 Dec;16(12):e680-e692.
23. Sildenafil Treatment of Infants With Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension. Backes CH, Reagan PB, Smith CV, Jadcherla SR Slaughter JL. HospPediatr. 2016 Jan;6(1):27-33.
24. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Abman SH, Hansmann G, at al.; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the American Thoracic Society. Circulation. 2015 Nov 24;132(21):2037-99.
25. Antenatal use of bosentan and/or sildenafil attenuates pulmonary features in rats with congenital diaphragmatic hernia. Lemus-Varela Mde L1, Soliz A, Gómez-Meda BC, Zamora-Perez AL, Ornelas-Aguirre JM, Melnikov V, Torres-Mendoza BM, Zúñiga- González GM. World J Pediatr. 2014 Nov;10(4):354-9.
26. Endothelin-1 decreases endothelial PPARγ signaling and impairs angiogenesis after chronic intrauterine pulmonary hypertension. Wolf D, Tseng N, Seedorf G, Roe G, Abman SH, Gien J. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2014 Feb 15;306(4):L361-71
27. Steinhorn RH. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in infancy. Early Hum Dev. 2013 Nov;89(11):865-74.
28. Prostaglandin E1 use during neonatal transfer: potential beneficial role in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Gupta N, Kamlin CO, Cheung M, Stewart M, Patel N. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013 Mar;98(2):F186-8.
29. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. SeminPerinatol. 2016 Apr;40(3):160-73.
30. Long survival of congenital alveolar capillary dysplasia patient with NO inhalation and epoprostenol: effect of sildenafil, beraprost and bosentan. Kodama Y, Tao K, Ishida F, Kawakami T, Tsuchiya K, Ishida K, Takemura T, Nakazawa A, Matsuoka K, Yoda H. Pediatr Int. 2012 Dec;54(6):923-6.
31. Arieh Riskin et al., ESGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Standard versus individualized parenteral nutrition. Clinical Nutrition 37 (2018) 2409-2417.

# \* Клиническая классификация 1[1-9] согласно VI всемирному симпозиуму по легочной гипертензии 2018 г. в Ницце:

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)
   1. Идиопатическая ЛАГ
   2. Наследственная ЛАГ
   3. ЛАГ, индуцированная лекарственными препаратами/токсинами
   4. ЛАГ, ассоциированная с
      1. заболеваниями соединительной ткани
      2. ВИЧ-инфекцией
      3. портальной гипертензией
      4. врожденными пороками сердца
      5. шистосомозом
   5. ЛАГ, свяазанная с приемом блокаторов кальциевых каналов
   6. ЛАГ вследствие (окклюзионного поражения легочных вен PVOD или легочного капиллярного гемангиоматоза PCH)
   7. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных
2. Легочная гипертензия, ассоциированная с патологией левых отделов сердца
   1. ЛГ вследствие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка2
   2. ЛГ вследствие сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка
   3. Патология клапанного аппарата
   4. врожденная/приобретенная обструкция выносящего тракта левого желудочка

3. ЛГ, связанная с заболеваниями легких и/или гипоксией

* 1. Хроническая обструктивная болезнь легких
  2. Интерстициальные болезни легких
  3. Другие болезни легких со смешанным рестриктивным и обструктивным паттерном
  4. Гипоксические состояния без заболеваний легких
  5. Нарушения развития легочной системы

1. ЛГ, связанная с обструкцией легочной артерии
   1. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
2. ЛГ, связанная с различными механизмами
   1. Гематологические заболевания
   2. Системные заболевания
   3. Другие
   4. Комплекс врожденных заболеваний сердца

1 Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 53: 1801913

Приложение 1 к клиническому протоколу

Стойкое фетальное кровообращение/

персистирующая легочная гипертензия у новорожденного

# МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

**Седация и обезболивание**

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

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

# и/или наркотические анальгетики:

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

# Заместительная терапия сурфактантом [УД – A]

При любом паренхиматозном заболевании легких и развитии ПЛГН возможно рассмотрение вопроса об использовании сурфактанта. Назначение экзогенного сурфактанта может существенно улучшить функцию легких и предотвратить инактивацию эндогенного сурфактанта у новорожденных с паренхиматозными заболеваниями легких.

# Поддержание системного артериального давления и адекватной перфузии тканей

**Профилактика развития метаболического ацидоза/алкалоза, гипоксии:**

Рутинный мониторинг уровня глюкозы, кальция, магния, фосфатов в крови. Желательно поддержание pH =7,35 – 7,45;

Основным методом коррекции метаболического ацидоза является улучшение перфузии тканей, снижение задолженности тканей по кислороду. Введение бикарбоната натрия не приводит к изменению pН внутри клетки, и в некоторых ситуациях, напротив, может усугубить ситуацию при неадекватной ИВЛ [УД – I, A];

При выходе из шока, на фоне терапии легочной гипертензии должно продолжаться парентеральное питание.

Профилактика развития анемии и полицитемии, поддержание уровня гемоглобина в диапазоне 140 –180 г/л (гематокрит – 45–50%);

Использование антимикробных препаратов согласно антибактериальной и антимикотической политике медицинской организации.

# Применение инотропных препаратов [УД–B]

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

* Допамин - это вазоактивное вещество первого ряда, вводимое в начальной дозе 5 мкг/кг/мин, которая при необходимости может быть увеличена. Дозировка увеличивается постепенно, с 2,0-2,5 мкг/кг/мин до 15 мкг/кг/мин каждые 10-15 мин. Необходимо помнить, что высокие дозы допамина вызывают вазоконстрикцию сосудов легких, что не желательно при ПЛГН;
* Однако при легочной гипертензии следует начать прием добутамина. Начальная доза 5 мкг/кг/мин, увеличивается постепенно на 2,0 мкг/кг/мин каждые 15 мин. Добутамин (как исходный препарат) можно вводить как отдельно, так и в комбинации с норадреналином; начальная доза норадреналина составляет 0,1 мкг/кг/мин. Доза увеличивается на 0,1 мкг/кг/мин каждые 15 минут;
* Если нет ответа на терапию, назначаются кортикостероиды - гидрокортизон (в дозе 1 мг/кг через каждые 8 часов, при необходимости доза увеличивается до 2-2,5 мг/кг через каждые 4 часа); при неэффективности описанной терапии можно дополнительно использовать адреналин. Начальная адреналина доза 0,1-0,3 мкг/кг/мин. Максимальная доза и скорость введения могут составлять 3-5 мкг/кг/мин.

# Отмена инотропных препаратов

При стабилизации состояния новорожденного и нормализации показателей АД в течение минимум 24 часов в первую очередь снижают дозу и отменяют адреналин, затем, по возможности, норадреналин, затем добутамин. Кортикостероиды отменяются сразу после стабилизации АД, в том числе на фоне использования

**Терапия ацидоза** [УД–B]

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

**ТЕРАПИЯ ВАЗОДИЛАТАТОРАМИ (**при наличии технической возможности ее проведения)

Одним из основных компонентов терапии ПЛГН является применение селективных вазодилататоров.

К **препаратам первой линии относится оксид азота (NO)**; Начальная доза 20 ppm.

**Важно:** окись азота, как и кислород, относится к сильным вазодилататорам легочных артерий. Эндогенный синтез через эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS),

вторичное повышение циклического гуанозинмонофосфата (cGMP) в мускулатуре сосудов, за счет чего достигается расслабление гладкой мускулатуры стенок сосудов.

Циркулирующий оксид азота быстро деактивируется за счет соединения с гемоглобином (формирование метгемоглобина). Период полураспада оксида азота составляет 2-6 секунд. Благодаря ферменту метгемоглобин-редуктазы снова возникает гемоглобин, который используется для транспорта кислорода. Ингаляционный оксид азота проникает со стороны альвеол в мускулатуру сосудов и приводит к тому же эффекту, что и оксид азота, синтезированный в эндотелии.

При недостаточном и отрицательном ответе на проводимую ингаляцию оксидом азота в терапию подключают инфузию простагландина Е1.

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

**Ко второй линии препаратов относится пероральный прием силденафила и бозентана**.

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

# ЛИНИЯ ВАЗОДИЛАТАТОРОВ

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

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

# Противопоказания к применению NO:

ВПС, при которых необходимо поддерживать высокое сосудистое сопротивление; Перерыв дуги аорты;

Выраженная коарктация аорты;

Критический стеноз аорты;

Синдром гипоплазии левых отделов сердца;

Тотальный аномальный дренаж легочных вен;

Тяжелая дисфункция левого желудочка;

Тромбоцитопения менее 30 x 109/л;

ВЖК IV степени (относительное противопоказание).

# Побочные действия/меры предосторожности

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

Необходимо документировать уровень метгемоглобина в соответствии с показаниями анализатора газового состава крови.

Формирование NO2: диоксид азота имеет мутагенное действие. Концентрация диоксида азота повышается прямо пропорционально к концентрации кислорода и квадрату уровня оксида азота в системе ИВЛ. Кроме того, концентрация оксида азота тем выше, чем дольше контактное время оксида азота и кислорода. Поэтому подача оксида азота в контур ИВЛ по возможности осуществляется как можно ближе к пациенту. По той же причине смесь оксида азота и кислорода в контуре аппарата ИВЛ должна промываться, когда поток дыхательной смеси прекращается или же перед подключением к пациенту.

Нарушение тромбоцитарной функции с увеличением продолжительности кровотечения было продемонстрировано на экспериментах с животными, но только в том случае, когда концентрация оксида азота намного превышала 40 ppm.

Оксид азота – это радикал, который может связываться с белками и ДНК (нитрозативный стресс по аналогии с оксидативным стрессом).

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

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

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

Врожденные дефекты в системе ферментов метгемоглобинредуктазы встречаются крайне редко.

Согласно заключению Американской комиссии по профессиональной безопасности

и здравоохранению верхняя граница уровня NO в окружающей среде составляет 25 ppm и NO2 – 5 ppm.

# Способ применения

Ингаляция NO осуществляется в процессе традиционной ИВЛ или ВЧО ИВЛ путем подачи газовой смеси непосредственно в контур пациента (через дополнительный порт в коннекторе интубационной трубки или дыхательном контуре как можно ближе к пациенту).

**Стартовая терапия:** 20 ppm, при необходимости дробное увеличение до 40 ppm. Если в течение 30 минут эффекта от оксида азота не наблюдается, то необходимо произвести отключение подачи газовой смеси и потом возобновить ингаляцию оксида азота через 6 часов.

# При положительном эффекте:

Снижение с 20 до 10 ppm по шагам на 5 ppm в течение 24-48 часов под контролем эхокардиографии и пре-/постдуральной сатурации. Если снижение невозможно, параллельно начать долгосрочную терапию силденафилом.

Начиная с 10 ppm снижение до 1 ppm в течение 1 – 5 суток с шагом 1 ppm

# Критерии отмены:

PaO2 > 50 – 60 mmHg;

FiО2 < 0,6;

iNO = 1 ppm в течение 60 минут.

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

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

# Особые указания

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

**Простагландин Е1 – Алпростадил** рекомендуется применять у новорожденных с ПЛГ при признаках нарастания правожелудочковой сердечной недостаточности. **Способ применения и дозы** Начальная доза: 0,01– 0,05 мкг/кг/мин минуту, постоянная внутривенная инфузия. Подбор дозы в зависимости от клинического ответа и динамики показателей по ЭХОКГ. Поддерживающая доза: 0,005–0,02 мкг/кг/мин.

Длительность терапии определяется динамикой легочной гипертензии.

# Побочные действия / меры предосторожности

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

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

# ЛИНИЯ ВАЗОДИЛАТАТОРОВ

# Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ5)

**Силденафил** – селективный ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5).

# Способ применения и дозы

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

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

# Побочные действия / меры предосторожности

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

**Антагонисты эндотелииновых (ET-1) рецепторов – Бозентан** (после региcтрации в РК).

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

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

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

**Побочные действия / меры предосторожности:**

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

**ЭКСТРЕННАЯ ЛИНИЯ ВАЗОДИЛАТАТОРОВ**

**Ингибиторы фосфодиэстеразы 3 (ФДЭ3)**

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

# Способ применения и дозы

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

# Побочные действия / меры предосторожности

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

Прочие: гипокалиемия, тромбоцитопения.

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

# Противопоказания

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

# НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

**Магния сульфат\*** [УД–D]

# Способ применения

Перед введением 25 % раствор магния сульфата разводят в 2-х кратном объеме 5 % раствора глюкозы для получения концентрации 8,5 %. Начальную нагрузочную дозу

250 мг/кг вводят в течение 30 минут. Далее проводят инфузию препарата с индивидуальным титрованием дозы 10-50 мг/кг/час.

# Побочные явления

Системная гипотензия, гипокалиемия

# Противопоказания

Нарушения ритма сердца, поражение миокарда, выраженная артериальная гипотензия.

**Нитроглицерин** [УД–D]

# Способ применения

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

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

# Противопоказания

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

**Препараты для парентерального питания (см. Протокол по парентеральному питанию у новорожденных):** стандартные препараты для парентерального питания (Numeta G13 и G16),аминокислоты (аминовен), жировые эмульсии (липофундин, интралипид, незаменимые жирные кислоты, SMOFлипид), водорастворимые и жирорастворимые витамины солувит, виталипид, глюкоза 10%, 40%, раствор кальций глюконата 10%, раствор натрий хлорида 0,9%, 5%, раствор магний сульфата 25%, раствор калий хлорида 7,5%, гепарин.