



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

Д-р Валентина Стефанова Томова

**ПЕРСИСТИРАЩА ПУЛМОНАЛНА АРТЕРИАЛНА
ХИПЕРТОНИЯ В НЕОНАТАЛНИЯ ПЕРИОД –
ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ АСПЕКТИ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен

„ДОКТОР“

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт“

Шифър 7.1

Професионално направление: „Медицина“

Научна специалност: „Педиатрия“

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Доц. д-р Ралица Вилсон Георгиева, дм

СОФИЯ 2020

СЪДЪРЖАНИЕ

| | |
|--|----|
| ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ..... | 9 |
| I. ВЪВЕДЕНИЕ..... | 11 |
| II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР..... | 13 |
| 1. ППАХН..... | 14 |
| 2. Белодробна хипертония, асоциирана с бронхопулмонална дисплазия..... | 46 |
| III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ..... | 59 |
| IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ..... | 60 |
| V. РЕЗУЛТАТИ ППАХН..... | 68 |
| 1. Характеристика на групата..... | 68 |
| 2. Характеристика на майките, бременността и раждането..... | 69 |
| 3. Етиология на ППАХН..... | 71 |
| 3.1. Етиология на ППАХН по възрастови групи..... | 72 |
| 3.2. Характеристика по групи според етиологията..... | 74 |
| 4. Диагноза на ППАХН..... | 75 |
| 4.1. Клинична диагноза..... | 75 |
| 4.2. Ехокардиографска диагноза..... | 78 |
| 4.3. Зависимост между клиничната и ехокардиографска оценка на тежестта на ППАХН..... | 79 |
| 4.4. Тежест на ППАХН според етиологията..... | 79 |
| 4.5. Зависимост между етиологията и тежестта на ППАХН, преценена клинично и ехокардиографски..... | 81 |
| 4.6. Преценка за започване на лечение с вазодилататор..... | 81 |
| 4.6.1. Според ехокардиографска оценка..... | 81 |
| 4.6.1.1. Лекувани без вазодилататор..... | 81 |
| 4.6.1.2. Лекувани с вазодилататор..... | 82 |
| 4.6.2. Лекувани с вазодилататор според клинична преценка..... | 83 |
| 4.6.2.1. С потвърдена ехокардиографски ППАХН..... | 83 |
| 4.6.2.2. Без ехокардиографско потвърждение..... | 84 |
| 4.7. Сравнение между лекуваните без и с вазодилататор според етиологията..... | 85 |
| 4.8. Сравнение между лекуваните без и с вазодилататор според клиничните критерии при постъпването и в динамика..... | 86 |

| | |
|--|-----|
| 4.9. Сравнение между лекуваните без и с вазодилататор според ехокардиографските критерии..... | 87 |
| 5. Лечение на ППАХН..... | 88 |
| 5.1. Механична вентилация..... | 88 |
| 5.2. Сърфактант терапия..... | 92 |
| 5.3. Инотропна поддръжка..... | 95 |
| 5.4. Постнатални кортикостероиди | 95 |
| 5.5. Диуретици..... | 95 |
| 5.6. Вазодилататорно лечение..... | 95 |
| 5.6.1. Вазодилататорно лечение с инхалаторен азотен оксид..... | 95 |
| 5.6.2. Вазодилататорно лечение с магнезиев сулфат..... | 96 |
| 5.6.2.1. Начало и продължителност на лечението..... | 96 |
| 5.6.2.2. Промени в параметрите на оксигенация..... | 98 |
| 5.6.2.3. Ефективност на лечението..... | 99 |
| 5.6.2.4. Комбинация с други вазодилататори..... | 100 |
| 5.6.2.5. Странични ефекти на лечението с магнезиев сулфат..... | 101 |
| 6. Усложнения, съпътстващи ППАХН..... | 104 |
| 7. Леталитет..... | 105 |
| 7.1. Характеристика на починалите..... | 105 |
| 7.2. Фактори, асоциирани с преживяемост..... | 108 |
| VI. РЕЗУЛТАТИ БХ, асоциирана с БПД..... | 110 |
| 1. Демографска характеристика на групата | 110 |
| 1.1 Сравнителен анализ на демографските показатели между децата без и децата с БХ..... | 110 |
| 2. Характеристика на бременността и раждането..... | 111 |
| 2.1. Сравнителен анализ на протичането на бременността и раждането при децата без и децата с БХ..... | 111 |
| 3. Характеристика на клиничното протичане..... | 112 |
| 3.1. Сравнителен анализ на клиничното протичане между децата без и с БХ..... | 113 |
| 4. Рискови фактори за развитие на БХ, асоциирана с БПД..... | 115 |
| 5. Белодробна хипертония..... | 115 |
| 5.1. Ранно ехокардиографско изследване..... | 117 |
| 5.1.1. Сравнителен анализ на децата без и с БХ при ранно ехокардиографско изследване..... | 118 |
| 5.2. Късно ехокардиографско изследване..... | 118 |

| | |
|--|-----|
| 5.2.1. Сравнителна анализ на децата без и с БХ при късно ехокардиографско изследване..... | 118 |
| 5.3. Смъртност..... | 119 |
| 6. Лечение на белодробната хипертония..... | 119 |
| 6.1. Медикаментозно лечение..... | 120 |
| 6.1.1. Силденафил..... | 120 |
| 6.1.2. Силденафил + инхалаторен азотен оксид..... | 121 |
| VII. ОБСЪЖДАНЕ..... | 125 |
| VIII. ИЗВОДИ..... | 154 |
| IX. ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 156 |
| X. ПРИНОСИ..... | 160 |
| XI. ПРИЛОЖЕНИЯ..... | 161 |
| XII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД..... | 163 |
| XIII. БИБЛИОГРАФИЯ..... | 165 |

СПИСЪК НА ТАБЛИЦИТЕ

| | |
|---|----|
| Табл. 1. Определяне тежестта на ППАХН по клинични и ехокардиографски критерии..... | 29 |
| Табл. 2. Характеристика на новородените с диагноза ППАХН..... | 60 |
| Табл. 3. Характеристика на децата с БПД..... | 61 |
| Табл. 4. Демографска характеристика на групата..... | 68 |
| Табл. 5. Разпределение според г.в. и пол – брой и относителен дял..... | 69 |
| Табл. 6. Разпределение според г.в. по периоди..... | 69 |
| Табл. 7. Характеристика на бременностите..... | 70 |
| Табл. 8. Брой и относителен дял на децата според механизма на раждане по периоди..... | 71 |
| Табл. 9. Етиология на ППАХН..... | 72 |
| Табл. 10. Етиология на ППАХН според г.в..... | 72 |
| Табл. 11. Етиология по периоди..... | 73 |
| Табл. 12. Характеристика на децата по групи според етиологията..... | 74 |
| Табл. 13. Показатели за тежест на хипоксемия при постъпване..... | 76 |
| Табл. 14. Динамика на показателите за хипоксемия..... | 76 |
| Табл. 15. Динамика в степента на тежест на ППАХН, определена според КСИ..... | 77 |
| Табл. 16. Тежест на ППАХН, дефинирана чрез КСИ и ехоКГ, и етиология... | 80 |
| Табл. 17. Динамика на показателите за хипоксемия при децата, лекувани без вазодилататор..... | 81 |
| Табл. 18. Тежест на ППАХН според клинични и ехокардиографски критерии при лекуваните без вазодилататор..... | 82 |
| Табл. 19. Динамика на показателите за хипоксемия при децата, лекувани с вазодилататор след ехокардиографско изследване..... | 82 |
| Табл. 20. Тежест на ППАХН според клинични и ехокардиографски критерии при лекуваните с вазодилататор след ехокардиографско изследване..... | 83 |
| Табл. 21. Динамика на показателите за хипоксемия при децата, лекувани с вазодилататор преди ехокардиографско изследване..... | 84 |
| Табл. 22. Тежест на ППАХН според клинични и ехокардиографски критерии при лекуваните с вазодилататор преди ехокардиографско изследване..... | 84 |
| Табл. 23. Динамика на показателите за хипоксемия при децата, лекувани с вазодилататор без ехокардиографско изследване..... | 85 |

| | |
|---|-----|
| Табл. 24. Приложено вазодилаторно лечение според етиологията..... | 85 |
| Табл. 25. Сравнение на групите лекувани без и с вазодилатор според клиничните белези при постъпването и в динамика..... | 86 |
| Табл. 26. Сравнение на тежестта на ППАХН, определена според КСИ, между лекуваните без и с вазодилатор..... | 87 |
| Табл. 27. Сравнение на тежестта на ППАХН според ехокардиографски критерии между лекуваните без и с вазодилатор..... | 87 |
| Табл. 28. Стойности на КСИ при постъпването и в динамика според вида вентилация..... | 89 |
| Табл. 29. Тежест на ППАХН по клинични и ехокардиографски критерии според вида вентилация..... | 89 |
| Табл. 30. Необходимост от вазодилаторно лечение според вида вентилация..... | 90 |
| Табл. 31. Продължителност на вентилацията..... | 91 |
| Табл. 32. Зависимост между продължителността на вентилацията и тежестта на ППАХН и приложението на вазодилатор..... | 92 |
| Табл. 33. Продължителност на механичната вентилация според етиологията и необходимостта от вазодилаторно лечение..... | 92 |
| Табл. 34. Употреба и продължителност на вентилацията по периоди..... | 92 |
| Табл. 35. Приложение на сърфактант и средна доза според етиологията..... | 93 |
| Табл. 36. Дози сърфактант според приложението на вазодилатор..... | 93 |
| Табл. 37. Зависимост между употребата на сърфактант и тежестта на ППАХН, определена по клинични и ехокардиографски критерии..... | 94 |
| Табл. 38. Употреба на сърфактант по периоди..... | 94 |
| Табл. 39. Инотропна поддръжка според приложението на вазодилатор..... | 95 |
| Табл. 40. Стойности на серумните натрий, калций и магнезий след лечение с магнезиев сулфат..... | 95 |
| Табл. 41. Зависимост между нивата на серумния магнезий и стойностите на СЧ и артериалното налягане на 6-ти, 12-ти и 24-ти час..... | 103 |
| Табл. 42. Лечение с магнезиев сулфат по периоди..... | 104 |
| Табл. 43. Усложнения, съпътстващи ППАХН..... | 105 |
| Табл. 44. Зависимост между наличието на ОБУ и нивата на Mg и стойностите на АН..... | 105 |
| Табл. 45. Фактори, асоциирани с преживяемостта..... | 109 |
| Табл. 46. Рискови фактори за летален изход..... | 109 |
| Табл. 47. Сравнение на демографските показатели на групите без и с БХ, асоциирана с БПД..... | 110 |

| | |
|--|-----|
| Табл. 48. Характеристика на бременностите..... | 111 |
| Табл. 49. Сравнение на честотата на пренаталните фактори между децата без и с БХ..... | 112 |
| Табл. 50. Анализ на клиничното протичане на РДС спрямо тежестта на БПД и наличието на БХ..... | 113 |
| Табл. 51. Анализ на клиничния ход при децата без и с БХ..... | 114 |
| Табл. 52. Анализ на съпътстващата патология и наличието на БХ, асоциирана с БПД..... | 114 |
| Табл. 53. Рискови фактори за развитие на БХ..... | 115 |
| Табл. 54. Тежест на БХ и наличие на съпътстващи кардиоваскуларни аномалии..... | 116 |
| Табл. 55. Сравнение на клиничните характеристики на децата според наличието на БХ при ранно ехокардиографско изследване..... | 117 |
| Табл. 56. Сравнение на клиничните характеристики на децата според наличието на БХ при късно ехокардиографско изследване..... | 118 |
| Табл. 57. Лечение на БХ..... | 120 |
| Табл. 58. Характеристика на медикаментозно лекуваните деца..... | 123 |

СПИСЪК НА ФИГУРИТЕ

| | |
|--|----|
| Фиг. 1. Връзка между броя на пациентите и годината на изследване..... | 68 |
| Фиг. 2. Брой и относителен дял на децата според механизма на раждане..... | 70 |
| Фиг. 3. Разпределение на децата според механизъм на раждане, пол и г.в. – брой и относителен дял..... | 71 |
| Фиг. 4. Относителен дял на децата според етиологията и г.в..... | 73 |
| Фиг. 5. Тежест на ППАХН, определена според КСИ..... | 77 |
| Фиг. 6. Зависимост между стойностите на КСИ при постъпването и в динамика..... | 78 |
| Фиг. 7. Наличие на ехокардиографско изследване и време на провеждане спрямо употребата на вазодилататорно лечение..... | 78 |
| Фиг. 8. Тежест на БХ според ехокардиографски критерии..... | 79 |
| Фиг. 9. Връзка на типа етиология с тежестта на ППАХН..... | 80 |
| Фиг. 10. Вид механична вентилация според етиологията на ППАХН..... | 88 |
| Фиг. 11. Преживяемост на пациентите според вида на вентилацията..... | 92 |
| Фиг. 12. Преживяемост според приложението на сурфактант..... | 94 |
| Фиг. 13. Продължителност и причини за спиране на лечението с магнезиев сулфат..... | 97 |

| | |
|---|-----|
| Фиг. 14. Средна продължителност на лечението (часове) според етиологията | 98 |
| Фиг. 15. Динамика на стойностите на ТсSatO ₂ след започване на лечение с магнезиев сулфат..... | 98 |
| Фиг. 16. Динамика на стойностите на КСИ след започване на лечение с магнезиев сулфат..... | 99 |
| Фиг. 17. Ефективност на лечението с магнезиев сулфат..... | 100 |
| Фиг. 18. Динамика на сърдечната честота след началото на лечение с магнезиев сулфат..... | 101 |
| Фиг. 19. Динамика на средното артериално налягане след началото на лечение с магнезиев сулфат..... | 102 |
| Фиг. 20. Етиология на ППАХН при починалите деца..... | 106 |
| Фиг. 21. Относителен дял на БХ според тежестта на БПД..... | 116 |

СПИСЪК НА ПРИЛОЖЕНИЯТА

| | |
|---|-----|
| Прил. 1. Алгоритъм за поведение при ППАХН..... | 161 |
| Прил. 2 Алгоритъм за скрининг и поведение при БХ, асоциирана с БПД..... | 162 |

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА КИРИЛИЦА

| | |
|---------------------|---|
| БПД | бронхопулмонална дисплазия |
| БСР | белодробна съдова резистентност |
| БХ | белодробна хипертония |
| ВДХ | вродена диафрагмална херния |
| ВСМ | вродени сърдечни малформации |
| ГЕР | гастро-езофагеален рефлукс |
| ЕЕГ | електроенцефалограма |
| ЕТ-1 | ендотелин 1 |
| ЕхоКГ | ехокардиография |
| КС | кортикостероид |
| КСИ | кислороден сатурационен индекс |
| МАС | мекониум-аспирационен синдром |
| МГВ | малки за гестационната възраст деца |
| МКП | междукамерна преграда |
| НЕК | некротизиращ ентероколит |
| НСПВС | нестероидни противовъзпалителни средства |
| ОБУ | остро бъбречно увреждане |
| ОИ | оксигенационен индекс |
| ПАК | персистиращ артериален канал |
| ПМВ | постменструална възраст |
| ППАХН | персистираща пулмонална артериална хипертония на новороденото |
| ППОМ | преждевременно пукнат околоплоден мехур |
| РДС | респираторен дистрес синдром |
| СРАР | продължително позитивно налягане в дихателните пътища |
| TcSatO ₂ | транскутанна сатурация на кислорода |
| ФДЕ 3 | фосфодиестераза тип 3 |

| | |
|-------|---------------------------------------|
| ФДЕ 5 | фосфодиестераза тип 5 |
| ФО | форамен овале |
| ХДН | хипоксемична дихателна недостатъчност |
| цАМФ | цикличен аденозин монофосфат |
| цГМФ | цикличен гуанозин монофосфат |
| ЯМР | ядрено-магнитен резонанс |

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА ЛАТИНИЦА

| | |
|------------------|---|
| ANP | атриален натриуретичен фактор |
| BMI | индекс на телесна маса |
| BNP | мозъчен натриуретичен фактор |
| COX | циклооксигеназа |
| ECMO | екстракорпорална мембранна оксигенация |
| eNOS | ендотелна азотен оксид синтетаза |
| FiO ₂ | фракция на кислорода в дихателната смес |
| G-CSF | гранулоцитен колонистимулиращ фактор |
| HIF | хипоксия индуцируем фактор |
| PAF | тромбоцит-активиращ фактор |
| PGI ₂ | простаглицин |
| PIGF | плацентарен растежен фактор |
| PPAR γ | пероксизомен порлифератор-активиран рецептор γ |
| ROCK | Rho-свързана протеин киназа |
| SOD | супероксид дисмутаза |
| SSRI | блокатор на обратното захващане на серотонина |
| TNF- α | тумор-некротичен фактор- α |
| TXA ₂ | тромбоксан A ₂ |
| VEGF | съдов ендотелен растежен фактор |
| PaO ₂ | парциално налягане на кислорода |
| PEEP | позитивно крайно експираторно налягане |

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Персистиращата пулмонална артериална хипертония на новороденото (ППАХН) е синдром на постнатално нарушение в спадането на белодробната съдова резистентност, което причинява екстрапулмонален дясно-ляв шънт през феталните комуникации. Патогенезата на заболяването е резултат от нарушена функция и/или структурно ремоделиране на белодробната васкулатура, а етиологията включва паренхимни белодробни заболявания, белодробна хипоплазия, някои редки и летални нарушения в развитието на белия дроб, както и влиянието на външни фактори по време на бременността, напр. употреба на медикаменти. ППАХН усложнява курса на около 10% от новородените с дихателна недостатъчност и засяга около 1,8/1000 новородени, като честотата остава непроменена през последните години, а съобщаваната смъртност варира между 11-34%. ППАХН е свързана със значим процент на нарушения в неврологичното и когнитивно развитие, както и с развитие на сензо-неврална глухота.

Клинично ППАХН се изразява с различна по степен хипоксемична дихателна недостатъчност. Лечението ѝ е комплексно и включва респираторно и циркулаторно подпомагане, корекция на отклонения в метаболизма. Съществен елемент е белодробната вазодилатация. Изясняването на ролята на ендогенния азотен оксид в перинаталния циркулаторен преход е ключов момент в лечението на ППАХН през последните 2 десетилетия. Понастоящем инхалаторният азотен оксид е единственият селективен белодробен вазодилататор. Той обаче е неефективен в около 1/3 от случаите, което предполага участието и на други медиатори в патологичния цикъл на ППАХН. Високата стойност на лечението с инхалаторен азотен оксид го прави недостъпно в значима част от света. Това налага приложението на достъпни и търсене на нови терапевтични стратегии за белодробна вазодилатация.

Белодробна хипертония, асоциирана с бронхопулмонална дисплазия (БПД), е известно, но слабо проучено усложнение на БПД. Понастоящем бронхопулмоналната дисплазия е най-честото късно усложнение при родени преди 30г.с. и е най-честата хронична белодробна болест при деца до 2-годишна възраст. Съобщаваната честота на БХ при БПД от ретроспективни проучвания достига до 37%, а наблюдаваната смъртност - до 48% на 2-годишна възраст. Стандарт за диагнозата на БХ е сърдечната катетеризация, която е неприложима за популацията от недоносени деца. Ехокардиографията е достъпен и достоверен метод за откриване и проследяване на децата с БХ и БПД, но липсват препоръки за провеждане на скрининг и проследяване на децата в тази възраст. Използването на серологични маркери за диагноза и мониториране на заболяването е обещаваща насока. Лечението на БХ при БПД е дискутабилен въпрос поради ограничените налични данни в тази област. Това създава предизвикателство за специалистите, полагащи грижи за тази група пациенти.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Персистиращата пулмонална артериална хипертония (ППАХН) на новороденото е синдром на нарушен преход от висока фетална белодробна съдова резистентност (БСР) към ниска белодробна съдова резистентност при новороденото. ППАХН може да се наблюдава от първите моменти след раждането до първите няколко дни след него. По-малко се знае за формите на белодробна хипертония, която персистира или се развива след първите седмици от живота. При някои деца преходът от фетална към постнатална циркулация не завършва напълно, както е при деца с вродена диафрагмална херния и белодробна хипоплазия, и с времето при тях се развива прогресивна и влошаваща се БХ. При други преходът протича нормално, но с времето влиянието на различни фактори води до поява на постнатална БХ, каквато се наблюдава например при недоносени деца с бронхопулмонална дисплазия.

Формите на белодробна хипертония при новородените са включени в общата класификация на белодробната хипертония. В последната ѝ ревизия от Nice, 2013 ППАХН е отделена като самостоятелна подкатегория в категорията „белодробната артериална хипертония“, а в категорията „белодробна хипертония, дължаща се на белодробни заболявания и/или хипоксемия“ е отделена подкатегория – болести на белодробното развитие, която включва както бронхопулмоналната дисплазия, така и вродени заболявания с белодробна хипоплазия и редки състояния като алвеоларно-капилярна дисплазия, дефекти в синтеза на сурфактанта и др. Тъй като тази класификация и последващите ѝ ревизии имат за фокус популацията от възрастни пациенти, през 2011г е разработена педиатрична класификация, известна като Рапата 2011. Тя има 10 категории, като в категория 1 попадат пренатално настъпилите или вродени случаи на белодробна хипертония, категория 2 обхваща ППАХН, а категория 4 включва БХ при БПД. [73]

1. ППАХН

Феталната циркулация е описана от Уилям Харви през 1628г. Първото ясно описание на патофизиологията на персистиращата пулмонална артериална хипертония на новороденото обаче е дадено едва през 1969г. от Gershony и сътр., които въвеждат термина „персистираща фетална циркулация“ и описват два случая на новородени с чисти белодробни полета и критична хипоксемия, асоциирана с белодробна хипертония и дясно-ляв шънт през форамен овале и дуктус артериозус. Понятието „персистираща пулмонална хипертония на новороденото“ е въведено от Levin и сътр. през 1976г. при описанието на новородени с белодробна хипертония, чисти бели дробове и дясно-ляв шънт през дуктус артериозус. Патофизиологичните механизми и етиологична класификация на ППАХН са описани от Rudolph (1980) и по-нататък развити от Geggel и Reid (1984) и от Gersony (1984), като последният предлага и стратегии за лечение съобразно комплексната природа на този синдром. [187] В последните две десетилетия е отбелязан значителен напредък по отношение изясняване природата на това заболяване. Проучванията върху ролята на азотния оксид като ключов медиатор на белодробната вазодилатация водят до въвеждането на лечение с инхалаторен азотен оксид през 1999г, което е преломен момент в грижите за децата с ППАХН. Освен това сърфактант терапията и екстракорпоралната мембранна оксигенация (ЕСМО) зачимо подобряват преживяемостта на деца с тежка дихателна недостатъчност, голяма част от която е свързана с ППАХН. [151, 244]

1.1. Преход от фетална към постнатална циркулация

Феталният тип циркулация се характеризира с повишена белодробна и ниска системна съдова резистентност и с отворени фетални комуникации - дуктус артериозус и форамен овале, през които се осъществява дясно-ляв шънт, като двата вентрикула работят паралелно. Фетусът е във физиологично състояние на хипоксемия спрямо постнаталните стандарти с пулмонално PaO_2

около 17-19 mmHg. Това ниво осигурява нормален растеж на белодробните съдови клетки и поддържа нормалната морфогенеза на белия дроб. [223]

Повишената фетална БСР се обуславя от белодробния колапс и съдовата тортуозност. В периода между 20 и 30 г.с. се наблюдава почти 1,5 пъти спадане на БСР, съответстващо на повишения белодробен кръвоток. През третия триместър обаче БСР нараства, въпреки че белодробното съдово сечение се увеличава с растежа на феталния бял дроб. [198] Това предполага, че в този период феталната белодробна циркулация зависи главно от артериоларната вазоконстрикция.

Белодробните артериоли имат мускулен слой в медията на стената до преацинарната зона, който изчезва в интраацинарните клонове. При физиологични състояния периа̀ртериоларният мускулен слой се развива главно през последните месеци на бременността. Белодробните артериоларни мускулни фибри са много чувствителни на кислородното парциално налягане и на вариации в рН. Те се контрахират при състояния на хипоксемия и ацидоза и се релаксират, когато P_{aO_2} и рН се повишат. [77]

Белодробният артериоларен тонус се влияе от няколко хуморални фактора, представени във феталната циркулация. Някои от тях (ендотелин, тромбоксан A_2 , инфламаторни медиатори) имат вазоконстрикторно действие, докато други (азотен оксид, простаглицин) модулират вазодилатация. [143] Феталната циркулация се характеризира с възможност да се противопоставя на вазодилатация и да регулира кръвотока с времето. [6] С напредване на бременността медиаторите на белодробната вазодилатация стават по-доминантни. [224]

При раждането серия от циркулаторни събития осигуряват плавно преминаване от интраутеринен към екстраутеринен живот. Клампирането на пъпната връв премахва нискорезистентната плацентарна циркулация и повишава системното артериално налягане. Преходът от фетална към

постнатална циркулация преминава през 3 основни фази. В първите няколко минути след раждането вентилацията на белите дробове води до клирънс на белодробната течност и отваряне на въздушните пространства с последващо повишаване на парциалното налягане на кислорода. [143] Подобрената оксигенация поддържа намаляващата белодробна съдова резистентност и блокира вазоконстриктивния ефект на хипоксемията. Повишаването на белодробния кръвоток 8-кратно води до повишаване на налягането в дясното предсърдие и до затваряне на форамен овале. Със спадане на белодробната съдова резистентност под системната кръвотокът през дуктус артериозус се обръща (от аортата към белодробната артерия). Повишеното парциално налягане на кислорода води до затваряне на дуктус артериозус и дуктус венозус. Втората фаза протича в следващите 12-24 часа след раждането и отговаря за най-голямото спадане на белодробната съдова резистентност и е асоциирана с продукцията на азотен оксид и простаглицин. Крайната фаза включва ремоделиране на белодробната съдова мускулатура. Белодробното артериално налягане достига най-ниски стойности около 2-3-та седмица след раждането. Отговорът към хипоксия обаче се запазва и в по-късна възраст и белодробна хипертензия може лесно да се тригерира в неонаталния период от хипоксична белодробна болест, апнея или други причини.

1.2. Медиатори на прехода

Белодробният съдов ендотел има ключова функция в регулацията на перинаталната белодробна циркулация. Кислородът може да действа директно върху миоцитите, но неговото действие се медира главно от хуморални фактори, секретирани от съдовия ендотел – азотен оксид и простаглицин. [228, 266]

Повишаването на продукцията на азотен оксид отговаря за около 50% от рязкото спадане на белодробната съдова резистентност при раждането при

овчи фетуси. [232] Азотният оксид се синтезира в ендотелните клетки на белия дроб от ензима ендотелна азотен оксид синтетаза (eNOS). eNOS използва L-аргинин за субстрат и продуцира азотен оксид и L-цитрулин като страничен продукт. L-цитрулинът се превръща отново в L-аргинин чрез рециклиращ път, който е главен източник на L-аргинин за eNOS. Азотният оксид посредством дифузия преминава от ендотелните в съдовите гладкомускулни клетки и стимулира ензима разтворима гуанилатциклаза. Това води до повишаване на концентрацията на вътреклетъчен цГМФ. Повишените нива на цГМФ активират протеинкиназа, която стимулира отварянето на калций-чувствителни калиеви канали, предизвикващи мембранна хиперполяризация, и намалява Ca²⁺ инфлукс посредством блокиране на L-тип калциеви канали. Крайният ефект е релаксация на съдовите гладкомускулни клетки. Фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ 5) в съдовите гладкомускулни клетки разгражда цГМФ и ограничава продължителността на вазодилатацията. [133]

Вентилацията и еластичното напрежение в стената на кръвоносните съдове, причинено от разтягането на белодробното съдово русло и рязкото повишаване на белодробния кръвоток, индуцират директно експресията на eNOS. [143] Интрацелуларният цГМФ може да се повиши и от натриуретични пептиди – атриален и В-тип, които стимулират изоформа на разтворимата гуанилатциклаза. [133, 180] Фосфодиестераза тип 5 е обилно експерсирана в белодробната тъкан по време на феталния живот. Нивата ѝ нарастват към края на гестацията и спадат непосредствено около раждането [211].

Простациклинът е продукт на каскадата арахидонова киселина – простагландини. Циклооксигеназата (COX) разгражда арахидоновата киселина до простагландинови ендопероксиди. Активността на COX1 се повишава към края на бременността и води до повишена продукция на простациклин в този период и през първите дни след раждането. [43] PGH₂ е краен продукт на дейността на COX и е вазоконстриктор. По-нататък той се метаболизира от простациклин синтетазата до простациклин (PGI₂).

Простациклинът е най-потентният от вазодилаторните простагландини, който активира ензима аденилатциклаза в гладкомускулните клетки. Продукт на действието му е цАМФ. Повишаването на вътреклетъчния цАМФ релаксира съдовите гладкомускулни клетки чрез намаляване на Ca^{2+} инфлукс. Фосфодиестераза тип 3 (ФДЕ 3) разгражда цАМФ и ограничава вазодилатацията.

Ендотелините са семейство от три пептида, като ET-1 е главната форма с вазоактивни качества. ET-1 е и преобладаващият ендотелин в белодробните съдови ендотелни клетки. Различни стимули като еластично напрежение, хипоксия и исхемия предизвикват транскрипция, синтеза и секреция на ET-1 в рамките на минути. Действието му се осъществява посредством свързване с два вида рецептори - ET_A и ET_B. Стимулирането на ET_A причинява вазоконстрикция чрез повишаване на вътреклетъчния Ca^{2+} , докато стимулацията на ET_B причинява вазодилатация и се медира от ендотелно освободен азотен оксид и простациклин [157]. Хипоксични фетални състояния инхибират протекцията на вазодилаторни фактори като азотен оксид и простагландини. ET-1 промотира сенсibiliзация на контрактилния апарат посредством RhoA, като същевременно стимулира растежа и пролиферацията на съдовите гладкомускулни клетки. [93]

След раждането плазмените нива на ET-1 рязко се повишават и впоследствие плавно спадат. Ефектът на това повишение е към засилване на белодробната вазодилатация индуцирана от вентилацията и оксигенацията и се осъществява главно от ET_B зависимо освобождаване на азотен оксид. Степенното намаляване на продукцията на ET-1 след раждането допринася за поддържането на ниска белодробна съдова резистентност у новороденото. [90]

Тромбоцит-активиращите фактори (PAF) са група от структурно свързани съставки, синтезирани от мембранни липидни прекурсори. Тяхната биологична активност се изразява в мощна вазоконстрикция или релаксация и стимулиране на белодробната съдова гладкомускулна пролиферация.

Хипоксията е критичен фактор за повишената синтеза на PAF, докато повишените нива на цГМФ и цАМФ намаляват свързването на PAF-рецептора. [102]

Тромбоксанът (TXA₂) е друг метаболит на арахидоновата киселина, генериран от PGH чрез тромбоксан синтетаза, и е potentен белодробен вазоконстриктор в условия на хипоксия. Нарушеният баланс между TXA₂ и PGI₂ може да допринася за нарушените вазодилатация и ангиогенеза при ППАХН. [154]

Супероксидът е свободен радикал, който е представен в съдовите клетки, и може да свързва азотния оксид и да причинява вазоконстрикция. Повишени нива на супероксид и намалена експресия на разтворима гуанилатциклаза са установени в белодробните артерии на агнешки фетуси с ППАХН. [133]

Тежка ППАХН е асоциирана със значително намаляване на белодробния VEGF и протеиновата експресия на неговия рецептор. VEGF активира e-NOS и повишава продукцията на PGI₂. Лечение с rhVEGF повишава експресията на eNOS, възстановява белодробната съдова реактивност, отслабва хипертензивното артериално ремоделиране и подобрява съдовия растеж в животински модели. [92] Тези находки показват критичната роля на VEGF в патогенезата на ППАХН и по-нататъшната връзка на нарушената ангиогенеза с абнормалната дистална белодробна структура при тежка ППАХН.

1.3. Патогенеза

ППАХН може да е първично нарушение на феталната белодробна циркулация или да е вторична на други заболявания. Освен това ППАХН може да се дефинира като функционална – при която се наблюдават обратими промени в белодробната васкулатура или като органична – с трайни структурни промени на съдовете, като и двата вида могат да бъдат първични и вторични. Най-често ППАХН се характеризира като един от следните три типа:

- **Маладаптация:** структурно нормални, но патологично контрахирани белодробни съдове. Наблюдава се при белодробни паренхимни заболявания като мекониум-аспирационен синдром, респираторен дистрес синдром или сепсис/пневмония.
- **Нарушено развитие:** бели дробове с нормален паренхим и ремоделирана белодробна васкулатура с хипертрофия на мускуларната туника и разпространение на гладкомускулния слой към интраацинарните клонове, които нормално нямат мускулни фибри, познато още като идиопатична ППАХН. Подобни промени се наблюдават при хронична фетална хипоксия, фетална анемия и преждевременно затваряне на дуктус артериозус.
- **Хипоплазия:** хипопластична белодробна васкулатура, както при вродена диафрагмална херния и други случаи на белодробна хипоплазия – олигохидрамнион, вторичен на бъбречни аномалии, хронично изтичане на амниотична течност, както и при съдови аномалии, плеврални изливи, асфиктираща торакална дистрофия, парализа на нервус френикус и алвеоларна капилярна дисплазия.

1.4. Епидемиология

ППАХН се наблюдава най-често при близки до термин и доносени новородени. Епидемиологично проучване в периода 1992-1993 година установява честотата от 1,9/1000 новородени, варираща от 0,43 до 6,82/1000 в различни центрове. [256] Най-честите причини за ППАХН в този период са МАС, пневмония/сепсис, идиопатична ППАХН, РДС и др. По нови данни от периода 2007-2011г показват честота на ППАХН 1,8/1000, като тя варира в различните възрастови групи – 5,4/1000 за родените в 34-36г.с. деца и 1,6/1000 за доносените новородени. Профилът на ППАХН е променен, като водеща причина е пневмония/сепсис, следвана от МАС, идиопатична ППАХН, РДС и вродена диафрагмална херния. Профилът по групи обаче е различен – при близките до термин деца той наподобява общия в групата, докато при деца,

родени след 39г.с. водеща причина е МАС и процентът ѝ нараства с напредване на гестационната възраст. [231]

1.5. Етиология

Точният механизъм на ППАХН, асоцииран с паренхимни белодробни заболявания е неясен, но се счита, че значим фактор е белодробната артериална вазоконстрикция, индуцирана от фетална и неонатална хипоксия. Активиране на възпалителни медиатори и цитокини, както и абнормална белодробна съдова мускуларизация, вероятно допринасят за белодробната хипертония, наблюдавана при тези новородени.

- **Мекониум-аспирационен синдром:** Мекониумът причинява дихателна недостатъчност по различни механизми – механична обструкция на дихателните пътища, особено при издишване, свързана с риск от свръхраздуване на белия дроб и с нарушаване на обмена на газове, компонентите на мекониума инактивират белодробния сърфактант, индуцират възпалителен отговор с освобождаване на цитокини. [136] Белодробните промени след мекониална аспирация са зависими от постнаталната възраст и количеството на аспирирания мекониум и се изразяват в нарушено съотношение вентилация/перфузия незабавно след раждането, развитие на ППАХН след 2-я час, възпалителни промени и сърфактант дисфункция на 4-6-я час и поява на тъканна некроза след 24-48-я час. Честотата на МАС нараства с напредване на г.в. – той е 4 пъти по чест при деца, родени в 42г.с. спрямо 37г.с. и 27 пъти по-чест за родените в 43г.с. спрямо 37г.с. [86] МАС отговаря за около 10% от случаите на дихателна недостатъчност при новородените, като ППАХН се наблюдава в 3 - 18% от децата с МАС и достига до 78% сред децата с тежък МАС. [23, 69,112]

- **Пневмония и сепсис:** ППАХН може да е усложнение на пневмония или сепсис, вторични на чести неонатални патогени – група В стрептококи и грам-негативни микроорганизми. Бактериалните ендотоксини причиняват белодробна хипертония по няколко механизма, включително освобождаване

на ТХА₂, ендотелин и други цитокини като TNF- α . Бета хемолитичният стрептокок е все още най-честият причинител на ранен неонатален сепсис, като животински изследвания показват, че бактериалните фосфолипиди – фосфатидиглицерол и кардиолипин при стрептококите, причиняват белодробна хипертония посредством индукция на тромбоксанова синтеза. [65] Тежката хипоксична дихателна недостатъчност е асоциирана и с повишени нива на проинфламаторни цитокини – ИЛ-6, ИЛ-8, и с повишена честота на хистологично доказан хориоамнионит/фунизит, което предполага, че възпалението допринася за тежестта ѝ. [261] Системната свръхпродукция на цитокини и вазоактивни субстанции е асоциирана с циркулаторни промени и органна недостатъчност, наблюдавани при тежък сепсис и септичен шок. Балансът между азотния оксид и ендотелин може да се наруши при ендотелно увреждане в полза на вазоконстриктивния ефект на ендотелин, което води до исхемия и тъканно увреждане. [263] Сепсисът също води до системна хипотония чрез активиране на индуцируемата NOS с излишък на азотен оксид в системното съдово русло, нарушена миокардна функция и мултиорганна недостатъчност. Лечението на белодробната хипертония трябва да бъде част от лечението на септичния шок и превенция на мултиорганната недостатъчност.

- **Респираторен дистрес синдром:** ППАХН може да усложни РДС при близки до термин новородени, често родени чрез елективно или спешно Цезарово сечение в 34-37г.с. В серия от над 230 000 раждания в САЩ се установява, че РДС засяга 5% от късните недоносени в сравнение с при 0,3% при доносените деца и честотата на ППАХН е 0,38% при късни недоносени в сравнение с 0,08% при доносени деца. [109] От друга страна децата, родени близо до термин с елективно Цезарово сечение, имат по-висок риск за респираторна патология – РДС, в сравнение с родените по вагинален механизъм или чрез спешно Цезарово сечение. [103, 208] Наличието на ППАХН при тях носи 3,6 пъти по-висок риск за смърт. [197] Цезаровото

сечение повишава риска от РДС и при доносените деца. [31] Приложението на антенатални кортикостероиди при жени с риск от раждане между 34-та и 36 6/7седмици значимо намалява честотата на неонаталните респираторни усложнения. [99]

- **Идиопатична ППАХН:** Свързана е с пренатално ремоделиране на белодробната васкулатура, като промените в съдовете са асоциирани с хроничен интраутеринен стрес. При тези пациенти гладките мускули продължават до нивото на интраациарните артерии. Тежестта на съдовото ремоделиране не позволява на белодробните съдове при тези новородени да се дилатират съответно на стимули, свързани с раждането, и те демонстрират хипоксемия и чист бял дроб на рентгенография, което някои означават като ППАХН с черен бял дроб. [133; 143] Хипоксията стимулира синтеза на вазоконстрикторни субстанции – напр. ET-1, тромбоцитен растежен фактор и VEGF, и подтиска активността на eNOS.

- **Вродена диафрагмална херния:** патофизиологията на вродената диафрагмална херния е комбинация от белодробна хипертония и незрялост, асоциирана с ППАХН и сърдечна дисфункция. Белите дробове при ВДХ са със запазено съотношение алвеоли/артериоли, но значително намален брой алвеоли, по-изразено в ипсилатералния бял дроб. Адвентицията и медиата на стената на периферните пулмонални артериоли са задебелени с абнормална мускуларизация на малките преациарни и интраациарни артериоли. Променената вазореактивност, дължаща се на нарушен баланс между автономна инервация и/или нарушена ендотелно-зависима релаксация на белодробните артериоли и нарушен баланс между вазоконстриктори и вазодилататорни медиатори може да допринася за обратимия компонент на ППАХН. [47] Фосфодиестераза 5 също може да участва в патогенезата на ППАХН при ВДХ. Тези промени водят до персистиране на белодробната хипертония и са често рефрактерни на лечение. След раждането комбинация от белодробна артериална хипертония, дясна вентрикулна хипертрофия и/или

недостатъчност и лява вентрикулна хипоплазия и белодробна венозна хипертензия резултат в тежка ППАХН, неотговаряща на конвенционалното лечение. [47] Мултицентрично европейско проучване установява наличие на ППАХН при 68% от децата с ВДХ, като само в 11% от случаите тя е лека. [226]

- **ППАХН при перинатална асфиксия:** Перинаталната асфиксия нарушава нормалната адаптация след раждането. Повишеното БСС се развива в резултат на намаления белодробен кръвоток, което се дължи главно на забавената сърдечна честота. Ресусцитация със 100% кислород води до образуване на повишени количества супероксид, което повишава контрактилитета на белодробните артерии. [144] ППАХН се установява при 20 до 36% от новородени с перинатална асфиксия в зависимост от тежестта ѝ. За състоянието допринасят и значимо намалените систолна и диастолна сърдечна функция, които са пропорционални на степента на асфиксия. [10, 192]

- **Летални причини за ППАХН:**

- Алвеоларната капилярна дисплазия е рядко заболяване, описано за пръв път от Janney et al. през 1981. Свързана е с малалайнмънт на белодробните вени и е съпроводена с почти 100% смъртност. Диагнозата се поставя хистологично. Характеризира се с намален на броя комунициращи алвеоли с капиляри, водещо до тежка хипоксемия и ППАХН. Около 10% от случаите са фамилни, описани са и микродецелии. [40]

- Дефекти в системата на сърфактанта: дефицит на сърфактант протеин В, ABCA 3 транспортер дефицит. Касае се за вродени заболявания, демонстриращи се с тежка хипоксемична дихателна недостатъчност след раждането при доносни деца, като естествената еволюция е летален изход в първите месеци от живота. Честотата и за двете заболявания е изключително ниска – около 1 на 1 милион, като в последните години се описват различни мутации. Диагнозата се поставя посредством ДНК анализ. Единствената

теоретична терапевтична възможност е белодробната трансплантация. [16, 140]

- **ППАХН при недоносени новородени**, асоциирана с олигохидрамнион и белодробна хипоплазия, е патофизиологично сходна със синдрома при доносени новородени. [138]
- ППАХН е по-честа при **някои генетични синдроми** – тризомия 21, тризомия 18.

1.6. Рискови фактори

Потенциалните причини за пренатално ремоделиране на белодробната васкулатура включват фактори на средата, токсично излагане по време на бременността и генетични рискови фактори.

Епидемиологичните проучвания установяват, че независимо асоциирани с ППАХН са мъжкият пол и расата на майката – негроидна или монголоидна, заболявания на майката като висок ВМІ преди бременността, диабет и астма, раждане по оперативен механизъм, гестационна възраст и тегло на новороденото, като най-висок риск имат родените между 34-37г.с. и тези, родени след 41-ва г.с, както и тези, родени с тегло над 90-я персантил. [107] Допълнителни рискови фактори от страна на майката са тютюнопушене, олигохидрамнион и хориоамнионит, а от страна на плода - малкото за г.в. тегло. [231]

Употребата на медикаменти по време на бременността е дискутирана широко в литературата. Употребата на НСПВС по време на бременността при животни и при хора е асоциирана с констрикция на дуктус артериозус, което поражда опасения от повишен риск за развитие на ППАХН в тези случаи. Две проучвания, проведени в края на 90-те установяват асоциация между приема на НСПВС и аспирин и риска от развитие на ППАХН. [12, 248]. По скорошно голямо епидемиологично проучване обаче не намира такава асоциация. [249]

През последните 15 години много проучвания изследват асоциацията между употребата на инхибитори на обратния реаптейк на серотонина (SSRI)

и риска от развитие на ППАХН, като съобщаваните резултати са силно противоречиви – от 6 пъти повишен риск до липса на такъв. Скорошно проспективно проучване, включващо почти 30000 жени от Скандинавските страни, приемали SSRI по време на бременността, установява, че употребата на SSRI след 20г.с. повишава риска от ППАХН с над 2 пъти. [125]

1.7. Диагноза

Диагнозата ППАХН се подозира при доносени или близки до термин новородени с хипоксемия и респираторен дистрес, усложнен от лабилна оксигенация, която не отговаря на степента на белодробно засягане. При наличие на хипоксемия, ключово е диференцирането на вродена сърдечна аномалия с дясно-ляв шънт от ППАХН. Лабилната оксигенация насочва към ППАХН за разлика от стабилната хипоксемия при ВСМ. Други клинични белези могат да бъдат разликата в TcSatO₂ пре- и постдуктално с над 10%, наличието на сърдечен шум от трикуспидална инсуфициенция. Липсата на пре-/постдуктален градиент обаче не изключва диагнозата ППАХН. Хипероксичният тест би могъл да подпомогне диагнозата.

Рентгенографията на белия дроб може да различи идиопатична от вторична ППАХН, но също не е диагностична. Изследването на ПКК (полицитемия, тромбоцитопения) и острофазови белтъци, кръвна захар и калций в йонограмата подпомагат диагнозата.

Златен стандарт за диагноза е ехокардиографията. Наличието на структурно нормално сърце, измерването на посоката и магнитуда на шънта през дуктус артериозус и форамен овале, плоското движение или девиация на венрикулния септум наляво и скоростта на трикуспидалната инсуфициенция, измерена с Доплер, заедно с едновременното измерване на системното артериално налягане, осигуряват информация за налягането в десните кухини на сърцето и хемодинамичната физиология. Те служат като индикатор за подбор на подходяща терапия и за проследяване на ефекта от лечение.

В последните години се проучва и стойността на изследването на биомаркери като диагностичен метод и като средство за проследяване ефекта от лечение. Мозъчният тип натриуретичен пептид (BNP) е ендегенен пептиден хормон, секретирани от сърдечните вентрикули в отговор на повишен стрес на стената и зависимо от това изпълващо налягане. Неговите стойности са повишени при деца с ППАХН, но не и при деца с РДС, неасоцииран с ППАХН. [202] Освен това определянето на гранично ниво от 550pg/ml има много добра чувствителност и негативна предиктивна стойност при определяне необходимостта от лечение с азотен оксид и прогнозата, както и при предвиждане на появата на rebound ефект след лечение с азотен оксид. [218, 253] Други потенциални маркери са ANP, ET-1, vWF, които отразяват промени в пулмоналното артериално систолно налягане. [264]

Клинично тежестта на хипоксемията се определя според различни индекси за оксигенация. Най-широко използван е оксигенационният индекс.

$$\text{ОИ} = \text{МАР} * \text{FiO}_2 * 100 / \text{PaO}_2,$$

където МАР е средното налягане в дихателните пътища, FiO_2 е ежекционната фракция на кислорода в дихателната смес, PaO_2 е парциалното налягане на кислорода в артериална кръв, измерено в mmHg. Тежестта се определя според стойностите на ОИ като лека – $\text{ОИ} \leq 15$, умерена ОИ 15 до ≤ 25 , тежка ОИ 25 до ≤ 40 и много тежка – $\text{ОИ} > 40$. Оксигенационният индекс изисква изследване на артериална кръв.

Други индекси, изискващи също артериална кръв, са алвеоларно/артериален кислороден градиент (A-aDO_2) и съотношението на парциалното налягане на кислорода към FiO_2 . Индексите за оксигенация са критерий за лечение и прогноза. Деца с ОИ над 25 и A-aDO_2 над 600 трябва да бъдат лекувани в центрове с възможност за високочестотна вентилация, инхалаторен азотен оксид и ЕСМО.

В последните години неинвазивното изследване на оксигенацията чрез пулсоксиметрия налага използването на нови индекси. Един от тях е кислородният сатурационен индекс, който се изчислява се по формулата:

$$\text{КСИ} = \text{МАР} * \text{FiO}_2 * 100 / \text{предукталната ТсСатO}_2.$$

КСИ има много добра корелация със стойностите на ОИ при новородени с хипоксична дихателна недостатъчност, като $\text{ОИ} \approx 2 * \text{КСИ}$. [199]

Ехокардиографската оценка на тежестта на ППАХН се базира на няколко критерия, въпреки че няма стандарт поради особености на изследването в този период. Изследването включва систолно налягане в дясната камера, движение на МКП, наличие и посока на шънт през ПАК и ФО и функция на камерите. (табл. 1)

1.8. Лечение

1.8.1. Общо лечение

Началното лечение на новородените с ППАХН зависи от подлежащата патология. Общите мерки включват поддържане на нормотермия, корекция на метаболитните и хематологични отклонения – хипогликемия, хипокалциемия, ацидоза и полицитемия. Минимално обслужване и седиране при необходимост за синхронизиране с вентилатора намаляват епизодите на хипоксемия. Терапията включва поддържане на сърдечната функция и перфузия с обемни и инотропни агенти с цел повишаване на ударния обем на сърцето и на системния кислороден транспорт. При индикации за инфекция се започва антимикубно лечение.

1.8.2. Механична вентилация

Преди ерата на азотния оксид лечението на ППАХН включва парализа, седация и индуциране на алкалоза посредством хипервентилация и натриев бикарбонат. Хипервентилацията и алкализацията са изоставени като стратегии поради установения повишен риск от развитие на церебрална парализа и

Табл. 1. Определяне тежестта на ППАХН по клинични и ехокардиографски критерии

| | Лека (изолирана ХДН) | Умерена (ХДН плюс намален ударен обем) | Тежка |
|--|--|--|--|
| Клинично | Повишена дихателна работа Високо FiO ₂ Нормална функция крайни органи | Лек пре/постдуктален градиент ↓систолено/нормално диастолено налягане ±намалена функция на крайни органи | Градиент над 10% ↓↓систолено/↓диастолено налягане Шок (ацидоза, ↑лактат) |
| Систолено налягане в дясна камера | Системно | Системно/ супрасистемно | Супрасистемно |
| МКП | Плоска | Плоска | Парадоксално движение (към лява камера) |
| ПАК | Бидирекционален | Главно Д-Л | Чист Д-Л |
| ФО | Бидирекционален/Л-Д | Бидирекционален | Чист Д-Л |
| ЛК | Нормална | ↓преднатоварване Нисък/нормален УО ±нарушена функция | ↓↓преднатоварване ↓↓УО ±нарушена функция |
| ДК | Нормална | ↓белодробен кръвоток ↓функция Няма/лека дилатация | ↓↓белодробен кръвоток ↓↓функция Умерена/тежка дилатация |

развитието на сензонеурална глухота. Алкализацията повишава риска от ЕСМО и смъртността. През последните 20 години стратериите на лечение са се изместили от хипероксигенация-хипервентилация-алкалоза към щадящи вентилаторни стратегии, имащи за цел да възстановят белодробната функция при минимално кислородно увреждане, които включват пермисивна хиперкапния заедно със сърфактант терапия.

Оптималното разгъване на белия дроб с използване на подходящо РЕЕР и средно налягане в дихателните пътища намалява белодробната съдова резистентност. Както хиповентилацията, така и свръхраздуването на белия дроб могат да доведат до повишаването ѝ. Използването на стратегии за щадяща вентилация – подходящо РЕЕР, относително ниски пиково инспираторно налягане и дихателни обеми, както и пермисивната хиперкапния, се препоръчват с цел оптимално разгъване и същевременно намаляване на баро- и волутравмата от вентилацията. Нормо- и леката хиперкапния не са асоциирани с повишен риск от развитие на хронична белодробна болест при деца с ППАХН.

При новородени с тежка белодробна болест използването на високочестотна вентилация с осцилации подобрява белодробното разгъване и намалява белодробното увреждане. Високочестотната вентилация е успешна при деца с първична ППАХН, мекониална аспирация и сепсис, но е по-слабо ефективна при деца с белодробна хипоплазия. [226, 252] Едновременното приложение на високочестотна вентилация с осцилации и инхалаторен азотен оксид при деца с ППАХН е по-ефективно в сравнение с приложението като лечение поотделно. [129] Ранни проучвания, в които високочестотната вентилация с осцилации е използвана като спасително лечение, показват положителни резултати от използването ѝ по отношение подобряване на оксигенацията и избягване на ЕСМО. Впоследствие в две рандомизирани контролирани проучвания тези ефекти не са потвърдени. В едното проучване при новородени с г.в. над 34г.с. с тежка дихателна

недостатъчност се сравнява ефекта на конвенционална и високочестотна осцилаторна вентилация и не се намира значима разлика в честотата на неотговорилите на двата вида вентилация, обаче 63% от неотговорилите на конвенционална вентилация се подобряват от високочестотна срещу 23%, които се подобряват от конвенционална след липса на отговор на високочестотна. Двете групи имат еднакъв изход, честота на ЕСМО и усложнения. [59] В другото проучване се сравнява ефектът на конвенционална и високочестотна осцилаторна вентилация като първа линия на лечение. Авторите не намират разлика по отношение на изход, усложнения и продължителност на лечението между двете групи. [206] Метаанализ заключава, че няма доказателства, които да подкрепят употребата на високочестотна осцилаторна вентилация при доносени и близки до термин деца с тежка дихателна недостатъчност. [106] По-скорошно обсервационно проучване намира, че ранното приложение на високочестотната вентилация след неуспех на конвенционалната, е успешно при 91% от лекуваните деца над 34г.с., въпреки че не предлага по-благоприятен изход. [32]

Съгласно консенсусно становище на Евро консорциум за лечение на ВДХ използването на високочестотна вентилация за предоперативно стабилизиране трябва да се прилага само в случай на неуспех на конвенционалната. [201] Резултатите от скорошно международно проспективно проучване за ефекта на различни вентилаторни режими при ВДХ – VICE, не показват разлика между високочестотната и конвенционалната вентилация като първичен режим на обдишване по отношение на комбинирания изход смърт/честота на БПД. Децата, които са лекувани първоначално с конвенционален режим, имат обаче по-кратка продължителност на вентилацията и на вазоативна медикаментозна поддръжка, както и по-малка необходимост от ЕСМО. [226]

Кислородът е специфичен и мощен вазодилататор, но може да има и вредно действие. Изследвания при агнета и телета показват, поддържането на

PaO_2 в рамките на 60-80mmHg и $TcSatO_2$ 90-97% осигурява ниска белодробна съдова резистентност. По-високите нива (80-100mmHg) не допринасят съществено за белодробната вазодилатация, но повишават риска от развитие на кислородна токсичност. [247]

1.8.3. Сърфактант

При пациенти с вторична ППАХН, дължаща се на паренхимно белодробно заболяване, ранното приложение на сърфактант води до намаляване на риска от ЕСМО, без да повишава риска от усложнения. [151]

Бактериалните пневмонии нарушават функцията на сърфактанта директно посредством ефект върху секретирания сърфактант и индиректно посредством нарушаване функцията на пневматоцити тип две. Най-важният бактериален компонент, който индуцира тези промени е ендотоксинът, секретиран главно от грам-негативни бактерии. [44] Някои бактерии освен това секретират фосфолипаза А, която разгражда компонентите на сърфактанта. [87] Скорошно ин виво проучване показва, че при бактериална пневмония са намалени и полуживотът, и запасите от дипалмитоил фосфатидилхолин. [81] В отделни малки клинични проучвания при новородени и по-големи деца с бактериална пневмония се съобщава за подобрене на оксигенацията при приложение на сърфактант. [76, 108] Метаанализ обаче не открива проучвания, доказващи ефект от приложението на сърфактант при бактериална пневмония. [234]

В експериментални условия мекониумът взаимодейства със сърфактанта по няколко механизма – инактивиране на сърфактанта, директна токсичност върху пневматоцити II тип, изместване на сърфактанта от алвеоларната повърхност и намаляване нивата на сърфактант протеини А и В. Освен това мекониумът предизвиква отделяне на инфламаторни цитокини. Приложението на сърфактант – като болус или лаваж подобрява оксигенацията и намалява честотата на пневмоторакс и ЕСМО. Метаанализ на 6 проучвания, сравняващи ефекта на болус сърфактант със стандартни грижи

при МАС, намира значимо намаляване на броя на децата с прогресиращо респираторното заболяване, изискващо приложение на ЕСМО, както и в продължителността на вентилация и болничен престой, но не и промяна в смъртността. [184] Приложението на сърфактант посредством лаваж при МАС показва значимо по-нисък комбиниран изход от ЕСМО и смърт в сравнение с плацебо, но не и разлика в продължителността на вентилация и болничен престой и в честотата на усложнения. [56] Не е ясен релативният принос на сърфактант терапията в сравнение с другите терапевтични възможности като инхалаторен азотен оксид, високочестотна вентилация и сърфактант лаваж. [78]

При РДС се наблюдава по-малко количество сърфактант, който съдържа по-нисък процент фосфатидилхолин, фосфатидилглицерол и белтъци. Минималните повърхностни налягания на алвеолите са също по-високи при недоносени отколкото при доносени деца. Пренаталните КС и сърфактант терапията намаляват честотата, тежестта и смъртността при РДС и са стандарт на лечение при недоносени деца. [190]

Въпреки, че в животински модели се наблюдава дефицит на сърфактант, проведените в последните години изследвания при голяма серия деца с пренатално диагностицирана диафрагмална херния не установяват разлика в степента на матурация на белия дроб между здрави и засегнати деца. [42, 96] Освен това проучвания не установяват ползи за децата с диафрагмална херния от приложението на сърфактант. [250] Консенсусът на евроконсорциума за ВДХ не препоръчва рутинното използване на сърфактант като терапевтична опция при деца с ВДХ. [226] Честотата на употреба на сърфактант при деца с ВДХ спада от почти 30% в началото на века до около 15% през 2013. За сметка на това се повишава употребата на пренатални КС и инхалаторен азотен оксид. [170]

1.8.4. Инотропна поддръжка

Използването на инотропни медикаменти при ППАХН е важен елемент на лечението. При доносени деца, изискващи механична вентилация, системният кръвоток може да бъде нисък в първите 24 часа и причина за това може да бъде сърдечна маладаптация. Впоследствие артериалната хипотония е свързана предимно със системна вазодилатация. Ограниченият белодробен кръвоток при ППАХН може да се дължи не само на повишеното пулмонално артериално налягане, но и на нарушена дясновентрикулна функция. Нарушеният камерен контрактилитет обуславя допълнително намален белодробен кръвоток и обемно обременяване на дясната камера, както и компроментирано лявокамерно пълнене и намален ударен обем на лявата камера, която често е хиперконтракtilна.

Най-често използваният инотропен медикамент е допамин. Въпреки широката му употреба, няма клинично базирани доказателства, които да ръководят приложението му, особено при доносени деца. Ефектът на катехоламините е неселективен, което трябва да се има предвид в условия на белодробна хипертония. Метаанализ намира, че допаминът повишава средното и системно артериално налягане при хипотензивни недоносени новородени и е по-ефективен от добутамин, колоидни разтвори или хидрокортизон поотделно, като същевременно не е асоцииран с повече странични ефекти. [212] Добутаминът от друга страна има по-добър ефект върху повишаване на сърдечния дебит, докато допаминът повишава по-добре системното налягане. [186]

Целта на инотропната поддръжка е постигане на нормални систолно и диастолно артериално налягане и състояние на адекватен сърдечен ударен обем (преценен клинично според наличието на ацидоза, намалено отделяне на урина и евентуално повишен лактат). Допамин е средство при хипотония и запазена сърдечна функция, но наличието на намален ударен обем е индикация за използване на добутамин. Подобен ефект върху циркулацията има и милринон, който е удачен избор при липса на системна хипотония и

камерна дисфункция поради инотропния и лузитропен ефект върху миоцитите и вазодилаторния върху белодробните артерии.

1.8.5. Кортикостероиди

Според експериментални данни генетични промени в кортизоловия път са свързани с развитие на ППАХН. [45] Кортикостероидите са прилагани в животински модели и при малки серии новородени с МАС като се цели полза от техния антиинфламаторен ефект. В животински модели хидрокортизоново лечение при изложени на хипероксия агнета води до намаляване на оксидативния стрес и нормализиране на експресията на ФДЕ5 и активността ѝ, както и на активността на разтворимата гуанилатциклаза. Тези ефекти са асоциирани с подобрене на оксигенацията и са подобни по степен с тези на инхалаторен азотен оксид и рекомбинантна SOD и каталаза. [189] Дексаметазон е един от по-широко изследваните КС за лечение на МАС. В експериментални условия ранното му приложение е свързано с намаляване на Д-Л белодробен шънт, подобряване на газообмена и намаляване на вентилаторните нужди. Ранно двукратно приложение на дексаметазон има дори по-добър ефект. [167]

При новородени са описани малки серии от деца с МАС и ППАХН, при които е прилагано лечение с дексаметазон в с намаляваща доза за максимум 9 дни или метилпреднизолон или инхалаторен будезонид за 7 дни. Авторите намират подобрене в респираторния статус на децата, евентуално избягване на необходимостта от ЕСМО и намаляване на болничния престой без асоциирани допълнителни странични ефекти. [30, 66, 241] По-скорошно проучване съобщава подобни резултати при приложение на дексаметазон от възраст 24-36 часа за общо 3 последователни дни. [188]

1.8.6. Белодробни вазодилатори

Базирайки се на описаните механизми на съдова вазодилатация, настоящото лечение на ППАХН е насочено към приложение на азотен оксид и простациклин, осигуряващи субстрат за синтез на циклични монофосфати,

или на блокери на фосфодиестеразите, отговарящи за деградация на цикличните монофосфати. Друга терапевтична възможност са блокери на рецепторите за ендотелин. Комбинирането на агенти с различен механизъм на действие би могъл да доведе до адитивен ефект при употреба на по-ниски дози.

В исторически аспект след описанието на синдрома, лечението е провеждано с налични към момента вазодилататори – главно толазолин (неселективен α -адренергичен рецепторен антагонист на хистаминовото освобождаване), магнезиев сулфат. Употребата на толазолин постепенно е изоставена поради непостоянно наблюдаван положителен ефект от лечението, както и наличието на сериозни странични ефекти – тежка системна артериална хипотония, гастроинтестинални хеморагии, бъбречна недостатъчност. [98] Магнезиевият сулфат показва обнадеждаващи резултати, но откриването на инхалаторния азотен оксид като ефективно средство измества вниманието от него.

Пътят на приложение може да бъде ключов фактор за използваемостта на медикамента при критично болни новородени – ентералната абсорбция може да бъде непредвидима при тежко болни деца, аерозолният път може да е труден при новородени с тежка мекониална аспирация или инфламаторен ексудат. В тези случаи интравенозните формули изглеждат потенциално най-приложими.

1.8.6.1. Инхалаторен азотен оксид

Откриването на главната роля на азотния оксид в поддържането на белодробния съдовия тонус променя коренно поведението при лечение на ППАХН. Инхалаторният азотен оксид има селективно вазодилаторно действие върху белодробната артериална циркулация. Той дифундира бързо през алвеоларния епител до гладкомускулните клетки на артериолите и ги дилатира. Неговият ефект е много кратък поради бързата му елиминация. Малка част от него може да попадне в системната циркулация и да причини

системна артериална хипотония. В кръвта обаче той бързо се инактивира чрез свързване с хемоглобина и образуване на метхемоглобин.

Първите проучвания на ефекта на инхалаторния азотен оксид върху белодробните съдове са проведени в началото на 90-те години. Roberts и сътр. използват доза от 80 ppm, а Kinsella и сътр. използват доза от 10-20 ppm, като двете проучвания установяват подобрене на оксигенацията, без наличие на ефект върху системната циркулация и без развитие на метхемоглобинемия. [129, 204] Тези проучвания служат за основа на по-големи рандомизирани контролирани проучвания, на базата на които инхалаторният азотен оксид е одобрен за лечение на дихателна недостатъчност при доносени и близки до термин деца (над 34г.с.) от FDA през 1999г.

След приложението на инхалаторен азотен оксид оксигенацията се подобрява при около 50-65% от лекуваните, като ОИ намалява значимо 30 до 60 минути от започване на лечението. Комбинирането на инхалаторен азотен оксид и високочестотна вентилация с осцилации е по-ефективно за лечение на тежка ППАХН, отколкото всеки един поотделно. [129] При децата с ВДХ обаче не се демонстрира благоприятен ефект от инхалаторния азотен оксид. [59, 204]. Проучванията, които съобщават далечен изход, не намират разлика в честотата на глухота и в менталния скор между лекуваните с инхалаторен азотен оксид и контролите. Започването на лечение при по-ниска тежест на болестта – при ОИ под 25, не е свързано с намаляване на комбинирания изход ЕСМО/смърт. Ранното приложение на инхалаторен азотен оксид обаче би могло да намали прогресията на заболяването. [97, 134] Post-hoc анализ на едно от тези проучвания установява, че приложението на сърфактант и по-ниският ОИ преди започване на лечението с азотен оксид са свързани с намаляване на ЕСМО/смърт. [134] Метаанализ на проведените до момента проучвания, установява, че лечението с инхалаторен азотен оксид намалява комбинирания изход от

ЕСМО/смърт за сметка на намаляване случаите на ЕСМО. Авторите му заключват, че инхалаторният азотен оксид е ефективен при начална концентрация от 20 ppm при доносени и близки до термин новородени с хипоксична дихателна недостатъчност, които нямат диафрагмална херния. [26]

Препоръчваната доза на азотен оксид е между 5 и 20 ppm. По-високите дози не повишават ефекта му и са асоциирани с повече странични ефекти, главно метхемоглобинемия. Дози от 2 ppm не подобряват оксигенацията и не предотвратяват клиничното влошаване, но същевременно забавят скоростта му. Освен това те засягат негативно ефекта на последващи по-високи дози азотен оксид. [63]

Спирането на инхалаторния азотен оксид може да бъде проблематично при някои деца, особено след продължително приложение. Отвикването трябва да става постепенно, като ОИ под 5 предсказва добър ефект от отвикването. [75] Острото спиране на лечението може да доведе до потенциално опасно усложнение от повторна поява на белодробна хипертония. Счита се, че тя е резултат от подтисната ендогенна секреция на азотен оксид и повишени концентрации на ET-1. При деца, които не отговарят на лечението, спирането на азотния оксид е свързано с животозастрашаващо спадане на оксигенацията. Обяснение на този феномен може да бъде повишаване на концентрацията на супероксид и пероксинитрити. [39]

Инхалаторният азотен оксид може да има неблагоприятен ефект при децата с левокамерна дисфункция поради повишаване на левокамерното крайнодиастолно налягане в резултат на повишения белодробен кръвоток. Нарушеният контрактилитет на лявата камера не може да компенсира повишения кръвоток и води до влошаване на оксигенацията.

Страничните ефекти на инхалаторния азотен оксид се отнасят до развитието на метхемоглобинемия, директна токсичност, свързана с

образуването на азотен диоксид, удължаване времето на кървене и инхибиране на тромбоцитната агрегация. [39]

Инхалаторният оксид е скъпо лечение. В сравнение с ЕСМО обаче той е по-рентабилен. [85]

1.8.6.2. Простагландинови аналози

Два класа простагландини имат терапевтично приложение при ППАХН – простаглицлин и простаглицлин E1. Простаглицлиновите аналози се използват при възрастни и при деца за лечение на пулмонална артериална хипертония. Те се характеризират с много кратък полуживот. Прилагат се посредством продължителна венозна инфузия и имат за страничен ефект системна вазодилатация. Съществуват и препарати за инхалаторно приложение, за които предвид механизма на освобождаване се счита, че имат селективно действие върху белодробните съдове. Епопростенол е синтетичен простаглицлинов аналог за венозно приложение. Илопрост е друг синтетичен простаглицлинов аналог с по-дълъг полуживот от епопростенол и с по-добри фармакокинетични качества. Приложен инхалаторно, илопрост е селективен белодробен вазодилататор. При деца с ППАХН, неотговорили на лечение с инхалаторен азотен оксид, както и при нелекувани, приложението на илопрост е свързано с добър ефект по отношение на оксигенацията, без засягане на системната хемодинамика. [58, 75]

Простаглицлин E1 се използва за поддържане проходимостта на артериалния канал при дуктус зависими сърдечни малформации. При новородени малко пилотно фаза I-II проучване демонстрира, че инхалаторният PGE2 е безопасен, селективен белодробен вазодилататор при хипоксемична дихателна недостатъчност. [227]

1.8.6.3. Фосфодиестеразни инхибитори

- Силденафил

Силденафил е инхибитор на цГМФ-специфичната ФДЕ 5 и така предотвратява разграждането на цГМФ. Приложението на орален силденафил подобрява оксигенацията и намалява смъртността в центрове, които нямат налични ЕСМО и и инхалаторен азотен оксид. [25, 213, 251] Оралното приложение на силденафил при деца с ППАХН, вторична на МАС или сепсис, не е съпроводено от значимо спадане на средното кръвно налягане или от повишение на дозата на вазопресори/инотропи по време на първите 72 часа от лечението. [149]

При венозно приложение и преди, и след инхалаторен азотен оксид, се наблюдава остро и постоянно подобрене на оксигенацията. [229] Силденафил може да улесни отвикването от инхалаторен азотен оксид чрез възстановяване на наличността на цГМФ посредством ФДЕ 5 инхибиция. В ретроспективен анализ на сърдечно оперирани деца се установява, че след приложение на орален силденафил, намаляването на дозата на инхалаторния азотен оксид не води до промени нито в пулмоналното, нито в системното артериално налягане. [148]

Ефектът на силденафил е сравняван и с ефекта на инхалаторен илопрост за лечение на доносени деца с ППАХН. Илопрост е по-ефективен от силденафил по отношение на адекватен клиничен отговор, вентилаторни параметри, подължителност на лечението, употреба на втори вазодилататор магнезиев сулфат и необходимост от инотропна поддръжка. [119]

Метаанализ заключава, че силденафил подобрява оксигенацията и намалява смъртността и има значим потенциал за лечение на ППАХН, но понастоящем има малко доказателства, които да поддържат употребата на силденафил при доносени и близки до термин деца с ППАХН в области, където е наличен инхалаторен азотен оксид. [219]

Употребата на силденафил е ограничена и поради опасения за неговите странични ефекти и по-специално повишена смъртност при деца на възраст 1-17 години, наблюдавани в плацебо контролирано проучване с три дозови

режима. Смъртността изглежда е дозо-зависима, а рисков фактор за смърт е формата на БХ - идиопатична ПАХ. [28] В това проучване не са участвали новородени и деца на възраст под 1 година. Малко рандомизирано сляпо изследване на орален силденафил при новородени с ППАХН намира нормален ЯМР, евокирани потенциали, ЕЕГ и неврологично изследване при всички деца изложени на силденафил.[24]

- Милринон

Милринон е селективен инхибитор на ФДЕЗ, с което води до натрупване на цАМФ в миокарда и съдовата гладка мускулатура, подобрява миокардната функция и предизвиква вазодилатация. PGI₂ и милринон в комбинация могат да действат синергистично в повишаване нивата на цАМФ и така да повишават релаксацията на съдовата гладка мускулатура. Милринон е вазодилататор на избор при лечение на ППАХН, съпроводена с лявокамерна дисфункция. Малки серии от приложение на милринон при новородени с ППАХН, неотговорили на лечение с инхалаторен азотен оксид, показват подобрене в оксигенацията и липса или транзиторна поява на системна хипотония. [29, 158, 159] В едната серия се наблюдава сериозен страничен ефект – ИВК. [29]

1.8.6.4. Инхибитори на синтеза на ендотелин

- Босентан

Босентан е неселективен антагонист на ендотелиновите рецептори. Той има доказана ефикасност за лечение на белодробна хипертония при възрастни. При новородени има ограничени данни за ефекта му. При сравняване ефекта на босентан с плацебо се установява по-добър изход в краткосрочен и дългосрочен аспект при лекуваните с босентан. [166] Сравняването обаче на ефекта на босентан с плацебо като адювантна терапия към инхалаторен азотен оксид не води до подобряване на оксигенацията, нито на изхода от заболяването. [230] В комбинация с инхалаторен азотен оксид при тежка ППАХН или самостоятелно приложен при умерена ППАХН, която не покрива

критериите за лечение с инхалаторен азотен оксид, босентан е ефективен по отношение подобряване на оксигенацията и без съществени старнични ефекти. [155] Метаанализ заключава, че няма достатъчно доказателства за приложението на босентан самостоятелно или като адювантна терапия за лечение на ППАХН. [169]

1.8.6.5. Магнезиев сулфат

Магнезият е активатор на над 300 ензимни системи. Той е жизнен кофактор при поддържане на няколко енергия изискващи процеси на клетъчно ниво като оксидативно фосфорилиране, невромускулна възбудимост и мускулни контракции, поради което действа като мускулен реласкант. Магнезият има ефект върху синтетаза на азотен оксид, цикличните монофосфати и ендотелини, като повишаването на магнезиевите концентрации отслабва ET-1 индуцираната вазоконстрикция и подобрява вазодилатацията посредством отделянето на азотен оксид от ендотела. Магнезият стимулира продукцията на PGI₂, намалява продукцията на PGD₂ и предотвратява вазоконстрикцията, индуцирана от PGF₂. [176] Той подтиска отделянето на катехоламини и намалява отговора на гладката мускулатура към вазопресори. Магнезият е естествен калциев антагонист, модулира вазоактивността чрез засягане на инфлукса на екстрацелуларния Ca²⁺. Същевременно се наблюдава протективен ефект посредством намаляване на хипоксия-индуцираната ППАХН и отслабване ефекта на тежка хипоксия върху мозъка, черен дроб и бъбреци. Има антитромботичен ефект в мозъка и бъбреците. [7]

При хипоксия се наблюдава нарастване на белодробната съдова резистентност при нормални магнезиеви нива. Контролирано повишаване на магнезиевите концентрации в кръвта до 5-6 ммол/л блокира хипоксичната белодробна вазоконстрикция без да причинява негативен ефект върху системната циркулация или белодробната вентилация. В плацебо контролирано проучване при овце хипоксия-индуцирано повишение на

средното налягане в белодробната артерия намалява значимо след приложение на магнезиев сулфат, без промени в ударния обем на сърцето и транзиторно понижение на сърдечната честота. [8] В друг животински модел се установява значима корелация между процента редукция на белодробното артериално налягане, причинена от магнезий, и нивата на O_2 в белодробната артерия, като най-голямо понижение след приложение на магнезий се наблюдава при хипоксични състояния, където се наблюдават и най-ниски нива на O_2 . Когато се добави инхалаторен азотен оксид понижаването на белодробното налягане продължава без значима промяна на системното артериално налягане. [100]

За последните две десетилетия са проведени няколко малки проучвания с приложение на магнезиев сулфат като спасително лечение при липса на ефект от други вазодилататори или като средство на първи избор при липса на инхалаторен азотен оксид и ЕСМО за лечение на ППАХН. Проучванията включват доносени и близки до термин деца (над 34г.с.), едно е проведено при деца с г.в. 30-32г.с и едно е проведено при деца с ВДХ. Всички проучвания съобщават за повишение на PaO_2 на 6-я час, сигнификантно на 24-я час, значимо спадане на ОИ на 12-24-я час. Съобщава се за висока преживяемост. Наблюдаваните страничните ефекти на магнезиевия сулфат са несигнификантно забавяне на сърдечната честота, артериална хипотония, само едно проучване съобщава за системна хипотония в 75% от случаите, в 54% хипогликемия, в 43% хипокалиемия. [7, 8, 46, 67, 195, 239, 262]

Част от тези проучвания включват и проследяване на децата до 6-12 месечна възраст и установяват нормално физическо и нервно-психично развитие. В едно от проучванията от 8 участвали едно дете е с хронична белодробна болест, в друго от 27 участвали деца едно е с церебрална парализа, 2 с хипертония и дискинезия на 1-годишна възраст. При проследяване до 18-месечна възраст се установява, че лечението с магнезиев сулфат не показва увреждащ ефект върху далечното нервно развитие. [89]

Метанализ от 2007 година не открива проведени рандомизирани проучвания с приложение на магнезиев сулфат за лечение на ППАХН и заключава, че на базата на липсата на доказателства, магнезиевият сулфат не се препоръчва за лечение на ППАХН. [111]

В последните години са проведени няколко рандомизирани проучвания, които сравняват ефекта на магнезиев сулфат с инхалаторен азотен оксид и с орален силденафил.

Сравнението на инхалаторен азотен оксид с венозен магнезиев сулфат от Raimondi и сътр. установява, че двете лекарства са еднакво ефективни за лечение на ППАХН със значим брой на отговорили на лечението и без разлика в непосредствените и дълговременни странични ефекти. Азотният оксид обаче има значимо по-бърз ефект при подобряване на системната оксигенация. При проследяване на 18 месеца децата са с нормално физическо и нервно-психично развитие. [195] Воо също съобщава за сходен процент отговорили на начално лечение с инхалаторен азотен оксид или магнезиев сулфат. В това проучване неотговорилите първия вазодилататор са получавали другия като алтернатива. По-добра преживяемост се наблюдава в групата, лекувана първоначално с магнезиев сулфат, т.е. магнезиевият сулфат би могъл да потенцира ефекта на инхалаторния азотен оксид. [41] Проследяването на развитието на децата в тази група показва, че лекуваните с два вазодилататора имат по-висок, но не значимо MDI и PDI, а честотата на неблагоприятен неврологичен изход на 2-годишна възраст при преживелите е 18,2%. [205]

Сравнение между орален силденафил и венозен магнезиев сулфат установява значимо по-бързо нормализиране на кислородната сатурация, кръвните газове и по-кратка вентилация при лекуваните със силденафил при еднаква честота на странични явления (хипотония) и леталитет. [221] Uslu също намира, че силденафил подобрява оксигенацията по-бързо, макар и не значимо, а хипотонията е по-изразена при магнезиевия сулфат. [245]

1.8.7. Експериментални терапии

В последните години са натрупани много нови данни за биохимичните пътища, по които се осъществява регулацията на съдовия тонус и на ангиогенезата. Тези данни сочат, че процесите се многофакторни и нарушението на всеки един компонент може да наруши равновесието на цялата система и да предизвика патологични прояви. В този аспект се работи върху много експериментални терапии. Инхалаторното приложение на супероксиддисмутаза (SOD) е свързано с превръщане на супероксида до H_2O_2 и кислород и служи като антиоксидант. Същевременно намалява генерирането на супероксид и нормализира eNOS. [83] Цинацигуат е активатор на разтворимата гуанилатциклаза, чието стимулиране води до вазодилатация дори при хипероксия. [50] Инхибиторите на Rho-киназа и агонисти на PPAR γ могат да възстановят дисбаланса в този регулаторен път и да предотвратят съдовото ремоделиране. [94]

1.9. Прогноза

За последните две десетилетия смъртността от ППАХН е намаляла от 33% до около 10% понастоящем в повечето третични центрове. Прогнозата по отношение на развитието обаче остава сериозна – 28 до 46% от децата развиват някакъв дефицит в бъдеще. [150] Преживелите имат висок риск за развитие на нарушения на слуха и в неврологичното развитие. Ниските нива на CO_2 , обичайно резултат на хипервентилация, се считат за рисков фактор за развитие на загуба на слуха, особено в комбинация с аминокликозидно лечение. Излагането на хипоксия, хипокапния и хипотония обаче не предсказва развитието на сензонеурална глухота. [79] Преживелите ППАХН са с висок риск за неблагоприятно неврологично развитие, поради което трябва да се включват в ранни програми за интервенция и да бъдат проследявани продължително. [205] Сред лекуваните преобладава развитие на малки дефицити, особено в лингвистичната област, което може да доведе до загуба от проследяване на тези деца. [34]

2. Белодробна хипертония, асоциирана с бронхопулмонална дисплазия

Съдово увреждане в белите дробове по време на ранимия период на растеж и адаптация може да има дълготраен ефект върху съдовия растеж по време на детството и може да засегне растежа на дисталните белодробни дихателни пътища. Нарушаването на ангиогенезата на ранен етап от развитието на белия дроб – т.нар съдова хипотеза, е съпроводено с последващо нарушаване на алвеоларизацията и симплификация на дисталните въздушни пространства. БПД и БХ се появяват по време на белодробното развитие и са свързани с недоносеността, но рискът за развитие на БХ невинаги е свързан с тежестта на БПД, тъй като много деца с умерена/тежка БПД не развиват БХ. Това предполага, че двете заболявания могат да се появят независимо едно от друго.

2.1. Епидемиология

Честотата на БХ при недоносени деца с БПД е неизвестна. В ретроспективни серии се съобщава за 17-43% в зависимост от изследвания контингент. [13, 14, 123]

2.2. Патогенеза

От описанието през 1967 година от Northway до сега патофизиологията и клиничната манифестация на БПД са значително променени. В пресърфактантната ера патологичните промени на деца с класическа БПД са резултат на тежко белодробно увреждане и значителна хипертрофия на гладката мускулатурата на дихателните пътища и съдовете. При оригиналното описание на БПД е отбелязано значително белодробно хипертензивно съдово ремоделиране в тежките случаи и наличието на БХ след 3 месеца е асоциирано с висока смъртност (40%). Понастоящем в постсърфактантната ера на „новата“ БПД късната БХ продължава да е силно свързана с лоша преживяемост, като някои автори посочват до 70% смъртност при наличие на тежка БХ. [123]

Раждането на деца с много и екстремно ниско тегло по време на късния каналикуларен (22-26г.с.) и ранния сакуларен стадий (27-30г.с.) прекъсва нормалното алвеоларно и съдово развитие. „Новата“ БПД се характеризира с алвеоларна симплификация и дисморфична васкулатура. Описаните съдовите промени се изразяват в намален брой и поява на дилатирани съдове, локализирани в дълбочината на задебелените септи [37], с опростяване на капилярната мрежа и запазване на двуслойния ѝ белег, характерен за сакуларния стадий. [71] В периферните артерии се наблюдава задебеляване и мускуларизация на стената. Повишеният съдов тонус е също белег на „новата“ БПД и се демонстрира в проучвания, индуциращи повишение в средното белодробно артериално налягане при хипоксия и спадане при добавяне на кислород и инхалаторен азотен оксид. [123, 172] В скорошни публикации се съобщава за наличието на прекапилярни артериовенозни анастомозиращи съдове, които са анатомична база за интрапулмонален шънт и хипоксемия при деца с БПД и биха могли да допринесат за развитие на БХ. [88]

Механизмите, които инхибират белодробното развитие при децата с тежка БПД остават ненапълно изяснени. Обширни експериментални доказателства от животински модели подкрепят тезата, че съдовото развитие е задължителен компонент на нормалната алвеоларизация и че стимули, които блокират белодробната ангиогенеза, нарушават вторичната сепарация. Два от най-добре изучените сигнализиращи пътя, насочващи белодробното съдово развитие, са хипоксия-индуцируем фактор (HIF) и съдовия ендотелен растежен фактор.

Членовете на фамилията HIF транскрипционни фактори се регулират от кислородното налягане и са ключови медиатори по време на развитието. HIF молекулите играят ключова роля в медирането на началната белодробна адаптация и по-нататъшната белодробна матурация отчасти поради регулиране на експресията на HIF посредством таргетния VEGF. VEGF е ключов екстрацелуларен митоген и регулатор на ангиогенезата и феталната

белодробна матурация. Изследвания при ембрионални миши тъкани показват, че VEGF експресията е времево и пространствено ограничена и предполагат, че VEGF свързва формирането на дихателните и кръвните съдове чрез стимулиране на неоваскуларизацията във водещия край на разклоняващите се дихателни пътища. [62] Дисрегулацията на този времеви и пространствен контрол е пагубна за белодробното развитие. Инхибирането на VEGF от плацентарна свръхпродукция на разтворим VEGF-1 рецептор е описано при бременни с прееклампсия. В плъши модел наличието на повишени нива на sFlt-1 в амниотичната течност в късния каналикуларен и ранния сакуларен стадий е свързано с нарушено VEGF сигнализиране и с постоянно намаляване на алвеоларизацията и на съдовия растеж. Това е предпоставка за повишен риск от развитие на БПД и хипертрофия на двата вентрикула на по-късна възраст. [235] Освен това майки с прееклампсия имат два до три пъти по-високи нива на циркулиращ ET-1 в сравнение с нормални бременни, като изследвания индицират, че подтискането на VEGF е причина за повишението на ET-1. [91] Експресията на VEGF е намалена в белите дробове на животински модели на БПД, при деца, починали с БПД и в трахеалните аспирати на деца, развиващи БПД. [161]

Ролята на азотния оксид в регулацията на белодробния съдов тонус е добре изследвана и в животинските модели е установено, че намалената му синтеза допринася за развитието на БПД. Продължителната механична вентилация намалява активността на eNOS и експресията ѝ, а дефицитът на eNOS усилва страничния ефект на хипоксията върху алвеоларизацията. Освен това приложението на инхалаторен азотен оксид подобрява белодробната функция, повишава алвеоларния брой и намалява апоптозата на ендотелните клетки след инхибиране на VEGF. Въпреки тези данни обаче при недоносени деца в клинични проучвания не е демонстрирано подобрене по отношение развитието на БПД след приложение на инхалаторен азотен оксид. [110]

В развиващия се бял дроб ET-1 нарушава ендотелната клетъчна функция посредством активиране на ROCK. Медикаментозното блокиране на ET-1 или ROCK частично възстановява съдовата плътност. [95]

Известно е, че дори кратко излагане на хипероксия предизвиква увреждания, които персистират дълго след началното излагане. В експериментални модели излагането на хипероксия води до повишение на активността на ФДЕ 5 и понижени нива на цГМФ в белодробната артерия. Интермитентни хипоксични епизоди по време на възстановяване от хипероксия-индуцирано увреждане предотвратяват възстановяването на ангиогенезата и водат до промени в белодробната и съдовата функция, които персистират и в по-късна възраст. [156] Хронично повишеното белодробно съдово налягане води до нарушения в съдовия растеж и алвеоларизацията на нарастващия бял дроб, което предполага че хемодинамичният стрес може да е допълнителен фактор за абнормалната структура на белия дроб при БПД.

Наличието на период на продължителен олигохидрамнион по време на втория триместър е свързано с развитие на белодробна хипоплазия. Освен намалено съотношение на бял дроб/телесно тегло, тези деца имат намалено по размер белодробно съдово русло и повишена мускуларизация на белодробните съдове, което вероятно е резултат на нарушена експресия на растежни фактори. В популационно базирано проучване се установява, че излагането на олигохидрамнион през третия триместър на бременността е свързано с 8% по-висока честота на хоспитализации поради респираторна патология и 80% по-висока честота на дихателна недостатъчност. [52]

2.3. Патофизиология

Патофизиологията се различава от тази на идиопатичната БХ – БПД-асоциираната БХ има тенденция да се подобрява с времето и по-значима е компонентата на съдово намаляване, отколкото ремоделиране. Нарушеният белодробен растеж е съпроводен от неразвито белодробно съдово ложе, което представлява фиксираният компонент на БХ. Белодробните артериоли на

някои деца обаче отговарят на лечение с вазодилататори и представляват отговарящият компонент на БХ. Фиксираният компонент е по-изразен при по-незрели деца и те отговарят по-слабо на вазодилататорна терапия. Освен повишената белодробна съдова резистентност и намаленият белодробен кръвоток, към патофизиологията на БХ, асоциирана с БПД отношение има и нарушената функция на лявата камера. [173, 214] В далечен аспект тези деца имат субклинична вентрикулна дисфункция, [141] а наличието на допълнителни лезии като ПАК или ляво-десен шънт на атриално ниво също могат да допринасят за развитието на БХ при недоносените деца. [54]

2.4. Рискови фактори

Прееклампсия на майката, свързана с променен плацентарен кръвоток, променя зависимото от възрастта съдовото сигнализиране в животински модели, [235] както и допринася за интраутеринна ретардация. При недоносени новородени под 28 г.с.се установява, че наличието на хистологични белези на плацентарна съдова хипоperfузия създава 2,75 пъти по-висок риск за развитие на БПД-асоциирана БХ, [139] а намалените нива на PIGF и G-CSF в пъпната връв са предиктивни за развитие на БПД-асоциирана БХ. [163]

Дори леката интраутеринна ретардация под 25% е свързана с развитие на БХ с доказателства, че плацентарната намалена васкуларизация е свързана с повишен риск за болестта. [49] Наличието на олигохидрамнион също е установен рисков фактор, [127] а теглото при раждане и г.в. са в обратна зависимост с риска за развитие на БХ. [179]

Някои генетични фактори са също свързани с развитието на БХ. Наличието на единичен нуклеотиден полиморфизъм на гена за аргиназа - ARG1 rs2781666 (Т-алел), е асоциирано с намален риск за развитие на белодробна хипертония при и генотип ТТ има протективен ефект по отношение развитието на БХ при БПД посредством повишена продукция на азотен оксид. [242]

Постнатални фактори повишаващи риска за развитие на БХ включват лош растеж, инфекции, механична вентилация, високочестотна вентилация, променена хемодинамика както при ПАК. [175, 179] При плъхове постанталната растежна ретардация предизвиква дясно вентрикулно и белодробно съдово ремоделиране. [259]

2.5. Клинично протичане

Проспективните данни за естествения курс на болестта са ограничени. Естествената еволюция на БХ, асоциирана с БПД, е към нормализиране на пулмоналното налягане до края на първата година. Ретроспективните проучвания сочат, че резолюцията може да се появи средно около 4-5 месечна възраст. [14] Предполага се, че ранната БХ, която се появява скоро след раждането, също може да влияе на хода на болестта – БХ в първата седмица е асоциирана с БПД и смъртност. Голяма част от БХ през първите 4 седмици се появява в края на втората седмица. [138] Диагнозата на БХ след 2-месечна възраст при недоносени новородени често е асоциирана с тежка БПД. В най-обширния публикуван метаанализ се посочва, че рискът за БХ е по-висок за всички форми на БПД срещу липса на БПД и честотата на БХ е 4% при лека БПД срещу 33% при тежка БПД. В анализа са включени деца с БХ след 4-седмична възраст, което отчита влиянието на структурни промени в белодробната хистопатология по време на постнаталното развитие върху появата на БХ. [13]

2.6. Диагноза

Клиничната проява на БПД-асоциираната БХ е неспецифична. Често БХ се диагностицира по наличието на дясна сърдечна недостатъчност, като рентгенографията може да покаже уголемено сърце.

Ехокардиографското изследване е най-често използваният диагностичен метод и служи както за скрининг, така и за проследяване хода на БХ. Въпреки това няма утвърден протокол за новородени, който включва стандартизирани

параметри за оценка. Понастоящем ехокардиографско изследване се провежда най-често на 36-та седмица ПМВ при деца, които са все още кислородозависими, както и при МГВ и с постнатално изоставане в растежа. Измерването на скоростта на струята на трикуспидална регургитация позволява определянето на систолното налягане в дясната камера, скоростта на пулмоналната регургитация определя крайнодиастолното налягане в дясната камера. Допълнителни параметри включват изследване на функцията на десния вентрикул [54], кръвоток през ПАК, анализ на кръвотока в лявата белодробна артерия и септална геометрия, белези за дясновентрикулна хипертрофия, дилатация и дисфункция. ЕхоКГ има сензитивност от 88% в сравнение със сърдечната катетеризация. [173]

Сърдечната катетеризация се счита за златен стандарт за диагнозата БХ, която се дефинира като средно налягане в белодробната артерия над 25 mmHg при деца над 3 месеца и възрастни. Белодробна хипертензивна съдова болест е приета като термин за деца с БХ, съпроводена с повишена белодробна съдова резистентност, (дефинирана като индекс над >3.0 Wood units m^2 for biventricular circulations). Сърдечната катетеризация често е невъзможна за осъществяване при незрели и с тежък клиничен курс новородени, като в такива случаи се предпочита ехокардиографското изследване.

Друг възможен диагностичен тест е определяне на нивата на В-тип натриуретичен пептид, който е повишен при наличие на сърдечно обременяване. Повишените нива на BNP при недоносени новородени с БПД-асоциирана БХ се асоциирани с повишена смъртност. [64] Нивата на BNP обаче не са специфичен, а по-скоро допълващ диагнозата метод и маркер за проследяване на ефекта от лечението.

КТ и/или сърдечният МР са специфични образни техники, позволяващи диференциране от други редки белодробни заболявания. МР е скъпо, време изискващо изследване, за което е необходимо седирание, което ограничава приложението му.

2.7. Лечение

Лечението е насочено към стабилизиране на хемодинамиката, забавяне на прогресията на заболяването и към намаляване на смъртността.

2.7.1. Общо лечение

Вентилаторното подпомагане има за цел намаляване на епизодите на хипоксемия и хиперкарбия, поддържане на ТсSatO₂ над 95% след завършване васкуларизацията на ретината, но и избягване епизодите на хипероксия, които са свързани с индуциране на белодробно увреждане. Минимализиране на епизодите на хипоксемия под 85% е особено важно при децата с лош постнатален растеж и БПД, тъй като те влияят върху съдовата реактивност, индуцират съдово ремоделиране и утежняват белодробната хипертония. Приложението на диуретици, инхалаторни кортикостероиди, бронходилататори би могло да подобри изхода на БПД при деца с БХ. От значение е изключването на аномалии – парализа на гласните връзи, субглотисна стеноза, трахеобронхомалация, които имат отношение към периодите на хипоксемия и хиперкапния. Лечението на ГЕР е важно поради риска от аспирации на стомашно съдържимо и влошаване на белодробната функция. Храненето, осигуряващо оптимален растеж също е важен компонент на лечението. Има доказателства, че витамин А и дълговерижните ненаситени мастни киселини имат отношение към превенцията на БПД, докато приложението на L-цитрулин предотвратява хипоксия-индуцираното увреждане на белия дроб и развитието на БХ посредством повишаване на продукцията на азотен оксид. [153, 246]

2.7.2. Белодробни вазодилататори

Данните, демонстриращи тяхната ефективност при БХ-БПД, са недостатъчни. Поради това се счита, че приложението им трябва да се ограничи до съпътстващо агресивната терапия на основното белодробно заболяване.

2.7.2.1. Инхалаторен азотен оксид

В животински модели намалява белодробното възпаление, оксидантното увреждане, подобрява функцията на сърфактанта и стимулира алвеоларния и съдов растеж. Тези резултати са обнадеждаващи предвид това, че намаленият брой алвеоли, ремоделираните белодробни съдове и възпалението характеризират БПД. При недоносени новородени обаче в няколко рандомизирани проучвания не се установява намаление на честотата на БПД, на смъртността или на мозъчните увреждания нито при ранно спасително, нито при рутинно приложение на инхалаторен азотен оксид. Още повече - ранното спасително лечение може да е свързано с повишен риск от развитие на ИВК. [27] Понастоящем препоръките за приложение на инхалаторен азотен оксид при недоносени деца включват избягване на лечение с цел профилактика на БПД, приложение при деца с физиология на ППАХН, която е асоциирана с олигохидрамнион или продължително отворен околоплоден мехур. При деца с БПД на по-голяма постнатална възраст добавянето на кислород и инхалаторен азотен оксид причинява значима белодробна вазодилатация, което предполага участието на повишен съдов тонус в съдовата болест, съпътстваща БПД. [172] Инхалаторният азотен оксид се предпочита през другите вазодилататори при недоносени деца поради липсата на краткосрочни и дългосрочни негативни ефекти. [130] Ефектът на инхалаторния азотен оксид е възрастово зависим и е най-слаб сред децата, родени в 23-28г.с., където се наблюдава и по-висока смъртност. [138]

Въпреки данните за липса на отчетлив ефект за профилактика на БПД, инхалаторният азотен оксид се прилага широко за лечение на белодробна хипертония или хипоксична дихателна недостатъчност, особено когато не се влияе от други терапевтични средства. Ретроспективни анализи показват, че лекуваните с инхалаторен азотен оксид недоносени деца имат по-голяма честота на ППОМ и олигохидрамнион, а антенаталното приложение на КС е свързано с по-добър отговор към лечението и по-добра преживяемост. [48] В малки серии недоносени деца с ППОМ, олигохидрамнион и подозирана

белодробна хипоплазия приложението на инхалаторен азотен оксид е свързано с подобрене на оксигенацията [216] и намалена честота на БПД/смърт в сравнение с контроли. [53] Въпреки тези резултати обаче по-големи проучвания липсват. Освен това необходимостта от интубация и високата цена на лечението ограничават приложението му при по-големи на възраст пациенти с БПД-асоцирана БХ. Развитието на системи за неинвазивно доставяне на инхалаторен азотен оксид би разширило проучванията в тази област.

2.7.2.2. Силденафил

Силденафил представлява атрактивна терапевтична възможност при деца с хронична белодробна хипертензия, дължаща се на БПД, тъй като може да се дава орално, за дълги периоди от време и има нисък профил на токсичност. В животински модели силденафил подобрява белодробния растеж и алвеоларизация и повишава експресията на ангиогенни фактори като HIF и VEGF, повишава белодробните нива на цГМФ и подобрява преживяемостта. В експериментални модели на БПД, индуцирана от хипероксия, лечението със силденафил води до намаляване на БСР, намалена дясна вентрикулна хипертрофия и намалена дебелина на медията в стената на белодробните артерии. [72, 142]

При екстремно незрели деца ранното приложение на силденафил (след 7-я ден) не е свързано с подобрене на респираторния изход. [135] При деца с БПД-асоцирана БХ обаче се наблюдава спадане на налягането в БА, сходно на това при деца, лекувани с инхалаторен азотен оксид и силденафил едновременно. Налягането в белодробната артерия при деца с БПД и БХ спада на 48-я час от началото на лечението със силденафил, [185] а ефект се отчита при 88% от лекуваните при средно начало на терапията 171 дни и средна продължителност 40 дни. [174] Приложението на силденафил е свързано с подобряване на преживяемостта на 12-я месец от 61% на 81% спрямо

нелекувани деца, [258] като Kadmon и сътр. съобщават дори за 95% преживяемост при проследяване средно до 2 години. [118]

Употребата на фосфодиестеразния инхибитор силденафил при недоносени новородени с белодробна хипертония нараства. При проучване практиката за приложение на силденафил в САЩ сред 598 деца с БПД-БХ се установява, че 17% от тях са лекувани със силденафил, като значимо повече са децата с г.в под 26 седмица, умерена/тежка БПД и SGA. 32% от децата в проучената група са лекувани с инхалаторен азотен оксид, 15% с инхалаторен азотен оксид и силденафил, а 3% само със силденафил. [18] Съобщава се и за висок процент (до 90%) комбинирано с инхалаторен азотен оксид лечение, като лечението само със силденафил не се отличава от комбинираното по отношение на стойности на системното артериално налягане и оценката на респираторния статус. [185]

Препоръчва се лечението да започва с доза 0,5мг/кг/бчаса и да се титрира до 2мг/кг/бчаса (8мг/кг/дневно). Най-сериозният съобщаван страничен ефект от лечението е артериалната хипотония. Силденафил се прилага като off label медикамент за лечение на БХ при БПД поради данни за повишена смъртност при приложение на по-високи дози (описано в предходната глава).

Терапевтичният ефект на силденафил при БХ е свързан с неговото инхибиторно действие върху ФДЕ 5. Независимо от високата му селективност, той също инхибира ретина-специфичната ФДЕ 6 с 1/10 потентност спрямо инхибицията на ФДЕ 5. Експресията на ФДЕ 6 във фоторецепторите на ретината, както и откриването на ФДЕ 5 в ретиналната и хороидна васкулатура, повдига въпроси относно потенциалните странични ефекти на силденафил върху развиващото се око при недоносени новородени. При възрастни в контролирани проучвания приложението на силденафил не е свързано с промяна в зрението и няма вреден ефект. При недоносени новородени обаче има данни само от няколко малки серии. Силденафил не засяга прогресията на ретинопатия, нито повишава нуждата от лазерно

лечение в кохорта от 17 недоносени новородени в case-control изследване. [82] В кохорта от 81 недоносени новородени не се установява асоциация между риска от тежка ретинопатия и излагането на силденафил преди времето на първият очен преглед. [210]

2.7.2.3. Други

Единични клинични случаи докладват употребата на босентан и епопростенол при деца с БПД и БХ. [194, 209]

Експериментални и клинични проучвания отбелязват загуба на циркулиращи и тъканни прогениторни клетки, което може да е подлежащият механизъм за абнормално белодробно развитие при БПД например. Предклинични изследвания върху животински модели на хипероксия-индуцирана БПД и белодробна съдова болест установяват, че приложението на мезенхимни стволови клетки води до регрес на паренхимната фиброза и периферната деваскуларизация, обръща алвеоларното увреждане, нормализира белодробната функция, нормализира умерената БХ и дясновентрикулна хипертрофия и намалява периферната мускуларизация на белодробната артерия, асоциирана с хипероксична БПД. [104] Приложението на ендотелни колони формиращи клетки намалява дясновентрикулната хипертрофия, но няма ефект върху алвеоларизацията, съдовата плътност и дебелината на съдовата стена. [20]

2.8. Прогноза

Наличието на БХ има допълнителен негативен ефект върху дълговременният растеж и нервното развитие на екстремно недоносените деца с БПД. Деца с БПД-асоциирана БХ имат значимо по-ниски тегло и обиколка на глава, както и значимо по-ниски конгнитивн, езикова и моторна оценка по скалата на Bayley III на 18-24-месеца в сравнение с деца само с БПД. [55] БПД-асоциираната БХ е свързана с почти 5 пъти по-висок риск за коефициент на развитие под 70 на 3-годишна възраст в сравнение с деца без БХ. [179] Значението на БХ, асоциирана с БПД, за популацията недоносени деца се

определя от факта, че смъртността на децата с БХ е 4 пъти по-висока в сравнения с тези без БХ [18] и установената очаквана преживяемост достига 53% на 2-годишна възраст в една серия деца с тежка БХ. [123]

Изложеният преглед на литературата демонстрира многофакторната природа на пулмоналната артериална хипертония с изява в неонаталния период, възможностите на различни методи за диагноза и лечение. ППАХН остава във фокуса на проучванията поради терапевтичните проблеми, които предлага, въпреки наличието на стандартно лечение (инхалаторен азотен оксид). Белодробната хипертония, асоциирана с БПД при недоносените деца е обект на интензивни изследвания, тъй като засяга малко проучена популация, каквато е тази на екстремно незрелите деца. Проучванията са насочени както към идентифициране на рисковата популация и възможности за профилактика на състоянието, така и към търсене на ефективно и безопасно лечение.

За нашата страна не е провеждан анализ на този вид патология. Подобрените условия в неонаталните интензивни отделения дават възможност за по-голям обем диагностични и терапевтични мероприятия и съответно по-висок шанс за засегнатите деца. Същевременно обаче инхалаторният азотен оксид е нова и ограничена за нашата страна възможност, а екстракорпоралната мембранна оксигенация не е налична. Не по-малко важни са сътрудничеството между неонатолози и детски кардиолози при диагностиката и лечението на белодробната хипертония, както и необходимостта от проследяване на децата след изписване от болница.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ:

Целта на настоящия дисертационен труд е да се характеризират формите на белодробната хипертония в неонаталния период и да се анализират възможностите за техните диагностика и лечение.

ЗАДАЧИ:

1. Да се анализират факторите, свързани с развитие на ППАХН, и етиологията на заболяването.
2. Да се анализират ехокардиографските находки и клиничното протичане при различните форми на ППАХН.
3. Да се анализират компонентите на комплексното лечение на ППАХН.
4. Да се оцени ефективността на лечението с белодробни вазодилататори при ППАХН и страничните им ефекти.
5. Да се анализират факторите, свързани с развитие на белодробна хипертония при деца с БПД.
6. Да се оцени ехокардиографската находка и значението на белодробната хипертония при БПД.
7. Да се оценят възможностите за лечение на белодробната хипертония при БПД

IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Пациенти

В проучването са включени 164 деца, лекувани в Клиниката по неонатология към СБАЛДБ “Проф. Иван Митев“ – гр. София през периода 2000-2017г. Те са разделени в следните две групи:

- 96 новородени с диагноза ППАХН, лекувани с вазодилататор - магнезиев сулфат, силденафил или инхалаторен азотен оксид или само с конвенционални методи – механична вентилация, сърфактант, инотропна поддръжка. Изключени са деца, лекувани с магнезиев сулфат, при които ЕхоКГ е с данни за ВСМ, или които са починали до 6 часа след постъпване в Клиниката. Периодът на проучване обхваща 2000-2017г и е разделен на два равни подпериода за сравнение на характеристиките на изследваната група и провежданото лечение.

Табл. 2. Характеристика на новородените с диагноза ППАХН

| Характеристика | Лекувани с вазодилататор | Лекувани без вазодилататор |
|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Брой | 71 | 25 |
| Пол момчета/момичета | 49/22 | 16/9 |
| Тегло | 2910,85±594,85 | 3053,20±595,55 |
| Г.в. | 37,2±2,5 | 37,56±2,04 |

- 68 недоносени новородени с г.в. под 32г.с. и диагноза БПД, лекувани в периода 2011-2017г, които имат ехокардиографско изследване в периода 10-ти-20-ти ден след раждането или около и след 36г.с. Децата са подразделени на група с БХ и такива без БХ, които са използвани за контролна група.

Табл. 3. Характеристика на децата с БПД

| Характеристика | БХ | Без БХ |
|----------------------|---------------|----------------|
| Брой | 23 | 45 |
| Пол момчета/момичета | 19/4 | 23/22 |
| Тегло | 930,42±332,36 | 1070,89±299,02 |
| Г.в. | 27,79±2,7 | 27,84±2,27 |

Родителите на всички деца са подписали информирано съгласие за провеждане на лечение.

2. Методи на изследване

2.1. Диагностични методи

2.1.1. Новородени с ППАХН

Събрани са данни от медицинската документация за протичането на бременността и раждането. Началото и еволюцията на дихателната недостатъчност са преценени според данни от анамнезата, физикалния преглед и обективизирани посредством инструментални и лабораторни методи – неинвазивно измерване на $TcSatO_2$ с пулсоксиметрия, кръвно-газов анализ, параметри на обдишване на вентилатора при постъпването, за лекуваните без вазодилататор – на 6-я час от постъпването, за лекуваните с вазодилататор - при започване на лечението с него и на 6-я, 12-я, 24-я и 48-я час от началото му, както и при спирането му. При сравнение на групите, лекувани без и с вазодилататор, като динамика са използвани параметрите на 6-я час от постъпването за лекуваните без вазодилататор с тези в началото на лечението с вазодилататор за лекуваните с такъв. За допълнителна оценка на етиологията са използвани и други лабораторни изследвания като ПКК, С-реактивен протеин, микробиологични проби от кръв и трахея, рентгенография на бял дроб.

Диагнозата ППАХ е поставена на базата на комбинация от клинични и ехокардиографски критерии. Клиничните критерии включват наличие на

хипоксемична дихателна недостатъчност с необходимост от висок процент кислород в газовата смес за обдишване (F_iO_2 над 0,6), наличие на лабилна $TcSatO_2$ (чести епизоди на десатурация без съпътстващи промени в параметрите на вентилация), наличие на сърдечен шум. За преценка на тежестта на ППАХН е използван неинвазивният кислороден сатурационен индекс (КСИ), изчислен по формулата: $КСИ = F_iO_2 \times MAP \times 100 / TcSatO_2$, където F_iO_2 е фракцията на кислорода във вдишваната смес, MAP е средното налягане в дихателните пътища, а $TcSatO_2$ е транскутанната сатурация на кислорода, определена предуктално. При новородени КСИ има добра корелация с оксигенационния индекс, който е класически, но инвазивен, показател за тежестта на хипоксемия при дихателна недостатъчност и ППАХН, като $КСИ \approx 2 \times ОИ$. [199] Според КСИ тежестта на ППАХН се определя като:

- лека $\leq 7,5$,
- умерена 7,5 до $\leq 12,5$,
- тежка 12,5 до ≤ 20
- много тежка > 20 .

Ехокардиографските критерии включват параметри за определяне налягането в белодробната артерия, белодробната съдова резистентност, функцията на дясната камера и наличието на шънт на атриално и съдово ниво. Ехокардиографското изследване е провеждано от детски кардиолог. Тежестта на БХ е преценена според:

- систолното налягане в БА като лека 35-45mmHg, умерена 45-60mmHg, тежка - над 60mmHg;
- морфологията на МКП като лека – нормално движение на МКП, умерена – плоско движение на МКП, тежка – изпъкнала наляво МКП;
- посоката на шънта през ПАК като лека – предимно Л-Д шънт, умерена – кръстосан шънт, тежка – Д-Л шънт.

При 83 деца (86%) диагнозата е поставена на базата на клинични и ехокардиографски критерии. При останалите 13 деца е базирана само на клинични критерии.

Протичането на заболяването е преценено според вида и продължителността на механична вентилация, приложението на сърфактант, приложението на инотропни медикаменти, диуретици, постнатални кортикостероиди – Дексаметазон. Като усложнения са описани:

- пневмоторакс/пневмомедиастинум, диагностицирани посредством рентгенография на белия дроб;
- остро бъбречно увреждане, дефинирано според критериите на KDIGO като наличие на повишение на серумния креатинин с над 0,3мг/дл в рамките на 48 часа или с над 1,5-1,9 пъти над нормата в рамките 7 дни или количество отделена урина под 0,5мл/кг/час за 6-12часа [215];
- ИВК, диагностициран посредством трансфонтанелна ехография.

Причините за смъртта при починалите деца са оценени според патоанатомично изследване при 14 от 18 деца, а при останалите 4 – според клинични и лабораторни показатели.

Всички включени деца са индицирани за започване на механична вентилация, като част от тях са транспортирани в Клиниката интубирани, при останалите са били налице ритъмни нарушения на дишането и/или сърдечната дейност, тежка диспнея, оценена според скалата на Силверман, ниска ТсСаtO₂, хиперкапния и ацидоза от КАС. Механичната вентилация е провеждана в режими интермитентна вентилация с позитивно налягане (в част от случаите в синхронизиран режим) или високочестотна вентилация. Към високочестотен режим е преминавано при липса на ефект върху оксигенацията от конвенционален режим. При част от децата е прилаган сърфактант – основно Curosurf® (poractant alfa) и в малка част Survanta® (beractant) съобразно наличността на препарата към момента на заболяването. Инотропна поддръжка е провеждана с Допамин и Добутамин през периферно въведен

централен венозен източник в дози между 3 и 10мкг/кг/минута. Като препарат на първи избор е прилаган Допамин, а при достигане на доза от 10мкг/кг/мин и липса на ефект или при наличие на забавяне на сърдечната дейност е добавян Добутамин. Индикации за лечение с инотропни средства са белези на лоша периферна перфузия – слаби периферни пулсации, олигурия, стойности на средното артериално налягане по-ниски от гестационната възраст на детето. Емпирична антибиотична терапия с Ампицилин, Амикин и/или цефалоспорин трета генерация е прилагана при всички деца от постъпването, като е модулирана съобразно данните от допълнителните лабораторни изследвания. Като допълнителна терапия е прилаган Дексаметазон в доза 0,5мг/кг/доза.

Магнезиевият сулфат е прилаган като постоянна инфузия в натоварваща доза от 200мг/кг в рамките на ½ час и последваща поддържаща доза от 30-50мг/кг/час. Ефектът от лечение е преценен според промените в TcSatO₂, FiO₂, MAP, pO₂ при започване на лечението, на 6-я, 12-я, 24-я и 48-я час, както и при сравняване на началните индекси за тежест на заболяването с тези при прекратяването му. Сраничните ефекти на лечението с магнезиев сулфат са преценени според промените на сърдечната честота и средното артериално налягане, отчетени при започване на лечението с него, на 6-я, 12-я, 24-я и 48-я час от началото му, както и според промените в серумните концентрации на Na, Ca, и Mg, изследвани на 24-я-48-я час от започване на лечението;

Силденафил е прилаган ентрално в доза 0,5-2мг/кг/доза 3-4 пъти в денонощието; каптоприл е прилаган също ентрално в доза 1мг/кг/доза 3 пъти в денонощието. Лечението с инхалаторен азотен оксид е започвано в доза 20ppm и е провеждано до стабилизиране на клиничното състояние и намаляване на фракцията на кислород в дихателната смес (FiO₂) до 0,6, след което дозата постепенно е намалявана с 5ppm до достигане на 5ppm и с по 1ppm до окончателното спиране.

2.1.2. Недоносени деца с БПД

Събрана е информация от медицинската документация за протичането на бременността, раждането, състоянието на децата при раждането. Наличието на РДС е оценено според данни от физикалния преглед и лабораторни изследвания – КАС, рентгенография на бял дроб. Преценката за тежестта му и неговия ход е основана на необходимостта от приложение на сърфактант и динамиката на кислородни нужди. Като съпътстваща патология са описани: ехокардиографски диагностициран ПАК в случаите, когато е налагал медикаментозно или оперативно лечение; ретинопатия на недоносеността в стадий 3 и повече; ИВК Шст или наличие на ПВЛ, диагностицирани с трансфонтанелна ехография; сепсис. Изчислен е z-score на теглото при изписване от Клиниката според Fenton preterm growth chart [84]. Анализирани са причините за смъртта при починалите деца.

Бронхопулмоналната дисплазия е дефинирана според критериите на Jobe-Vancalari като необходимост от кислород $>21\%$ за поне 28 дни плюс:

- лека БПД – диша стаен въздух на 36седмици ПМВ или при изписването, което настъпи първо;
- умерена БПД – необходимост от $<30\%$ кислород на 36 седмици ПМВ или при изписването, което настъпи първо;
- тежка БПД – необходимост от $\geq 30\%$ кислород и/или ППВ на 36 седмици ПМВ или при изписването, което настъпи първо. [117]

Децата в групата са с лека БПД - 10, с умерена БПД - 17 и с тежка БПД - 42.

Белодробната хипертония е дефинирана според следните ехокардиографски критерии: повишено диастолично налягане в белодробната артерия над 15mmHg и/или повишено систолно налягане в дясна камера/белодробна артерия над 35mmHg . Тези неинвазивни данни корелират с наличието на Д-Л шънт на предсърдно и съдово ниво, както и с наличието на дилатация на дясната камера, като преценката за наличието и степента на БХ

е направена от детски кардиолог. Изключени са деца с вродени сърдечни малформации, съпроводени с БХ, с изключение на наличие на ПАК, ФО, малък МПД или малък МКД. Анализирани са ехокардиографските находки при изследванията, проведени в периода 10-ти - 20-ти ден след раждането, и при изследвания, проведени около и след 36 седмица ПМВ. Белодробната хипертония, установена през първия период е приета за ранна, а установената през втория период се приема за късна.

43 деца имат ЕхоКГ изследване, проведено в периода 10-ти – 20-ти ден след раждането. От тях 8 имат данни за БХ. 42 деца имат ЕхоКГ изследване около и след 36 седмица, от тях данни за БХ имат 17. 17 деца имат ЕхоКГ изследване и в двата периода. От тях БХ при двете изследвания имат 2 деца. Децата с белодробна хипертония са проследени до 2-годишна възраст.

При 9 деца с БХ е прилагано вазодилататорно лечение със силденафил в начална доза 0,5мг/кг/доза, 4 пъти дневно, ентерално и постепенно повишаване до 2 мг/кг/доза. 7 деца са лекувани с Каптоприл в доза 1мг/кг/доза, 3 пъти дневно, ентерално, 13 деца са получавали диуретик – спиронолактон или фурантрил ентерално. 2 деца са лекувани с инхалаторен азотен оксид с начална доза 20 ррт, която бе постепенно редуцирана с по 5 ррт до достигане на 5ррт и с по 1ррт до окончателното спиране.

2.2. Статистически методи

2.2.1. Дескриптивна статистика

2.2.1.1. Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение, медиана

2.2.1.2. Честотен анализ (номинални и рангови променливи) – абсолютни и относителни честоти

2.2.1.3. Графично представяне на резултатите

2.2.2. Методи за проверка на хипотези

2.2.2.1. Параметрични методи

- Т-тест при две независими извадки

2.2.2.2. Непараметрични методи

- Тест на Колмогоров-Смирнов и тест на Shapiro-Wilk за проверка на нормалност на честотни разпределения при количествени променливи
- Тест на Mann-Whitney при сравнение на рангови и количествени променливи от две независими групи, когато разпределението не е нормално
- Chi-square тест при изследване на връзката между две категорийни променливи

2.2.3. Анализ на зависимости

2.2.3.1. Корелационен анализ – рангов корелационен коефициент на Spearman при рангови данни

2.2.3.2. Множествен регресионен анализ

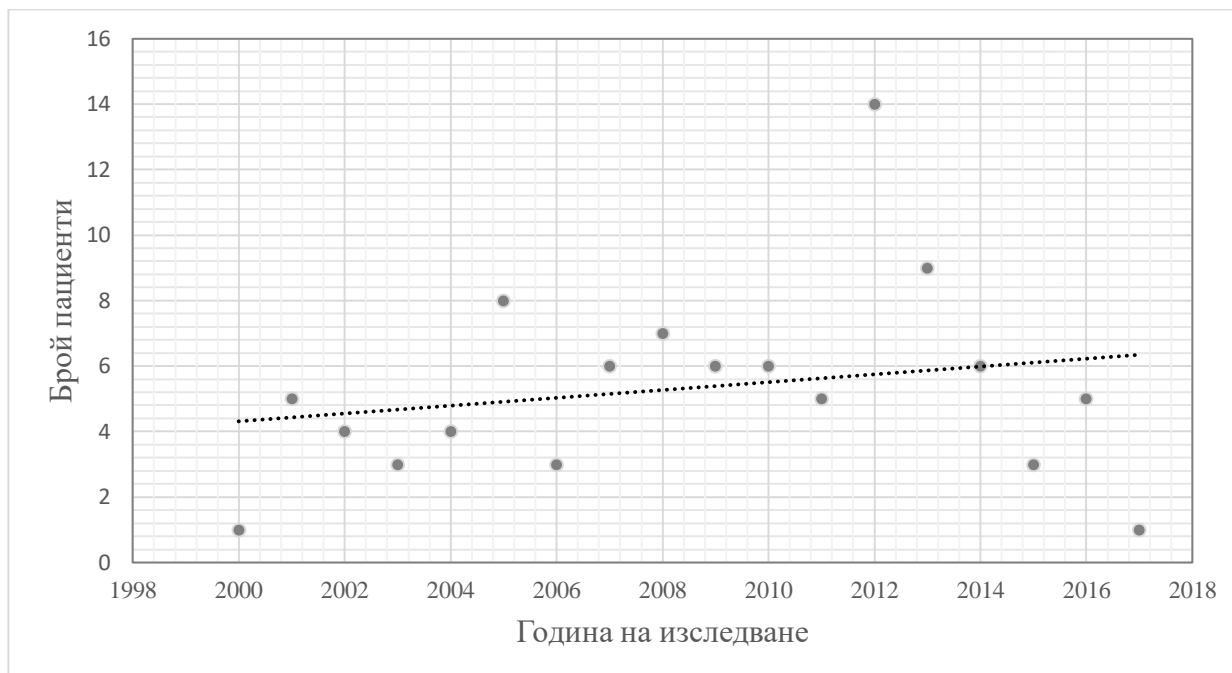
Използваното ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността е по-малка от α . За обработка на данните е използван специализираният статистически пакет SPSS версия 23.0.0.0.

V. РЕЗУЛТАТИ ППАХН

1. Характеристика на групата

Изследваната група включва 96 деца. Не установихме връзка между броя на постъпилите пациенти и годината на изследване, т.е. броят на децата с ППАХН остава относително постоянен ($r_s = 0,2$; $p = 0,213$; $N = 18$). (фиг. 1)

Фиг. 1. Връзка между броя на пациентите и годината на изследване



През първия подпериод на проучването са са лекувани 41 пациенти (43%), през втория – 55 (57%), като разликата е несъществена ($p = 0,349$).

Демографската характеристика на групата е отразена на табл. 4. Разпределението по пол е момчета/момичета 65/31 (68%/32%).

Табл. 4. Демографска характеристика на групата

| | | Брой | Средно | Медиана | Мода | Ст. отклонение | Мин | Макс |
|--------------|----------|------|---------|---------|------|----------------|------|------|
| Г.в. | Общо | 96 | 37,36 | 37 | 36 | 2,385 | 31 | 41 |
| | Момчета | 65 | 37,14 | 37 | 36 | 2,270 | 31 | 41 |
| | Момичета | 31 | 37,84 | 38 | 40 | 2,583 | 32 | 41 |
| Тегло | Общо | 96 | 2947,92 | 2950 | 3200 | 595,208 | 1300 | 5090 |
| | Момчета | 65 | 2960,23 | 2950 | 2800 | 618,098 | 1300 | 5090 |
| | момичета | 31 | 2922,10 | 2950 | 2950 | 553,007 | 1700 | 3850 |

76 деца (80%) имат адекватно за възрастта тегло, 10 деца (11%) са с малко за г.в. тегло, а 9 (9%) са с голямо за г.в. тегло.

На табл. 5 е отразено разпределението на децата според г.в. и пола. В групата няма деца родени след 42-ра г.с.

Табл. 5. Разпределение според г.в. и пол – брой и относителен дял

| | N | < 34 г.с. | 34-36 г.с. | ≥ 37г.с. |
|------------------------|----|-----------|------------|----------|
| Общо, n (%) | 96 | 6 (6) | 34 (35) | 56 (58) |
| Момчета, n (%) | 65 | 4 (6) | 24 (37) | 37 (57) |
| Момичета, n (%) | 31 | 2 (6) | 10 (32) | 19 (61) |

По подпериоди разпределението по г.в. се запазва непроменено ($p=0,475$). (табл. 6)

Табл. 6. Разпределение според г.в. по периоди

| | < 34 г.с. | 34-36 г.с. | ≥ 37 г.с. | p |
|-------------------------|-----------|------------|-----------|-------|
| 2000-2008, n (%) | 4 (10) | 15 (36) | 22 (54) | 0,475 |
| 2009-2017, n (%) | 2 (4) | 19 (35) | 34 (61) | |

2. Характеристика на майките, бременността и раждането

Средната възраст на майките при раждане е $28,8 \pm 5,6$ години (15-42). Характеристиката на бременностите е отразена на табл. 7.

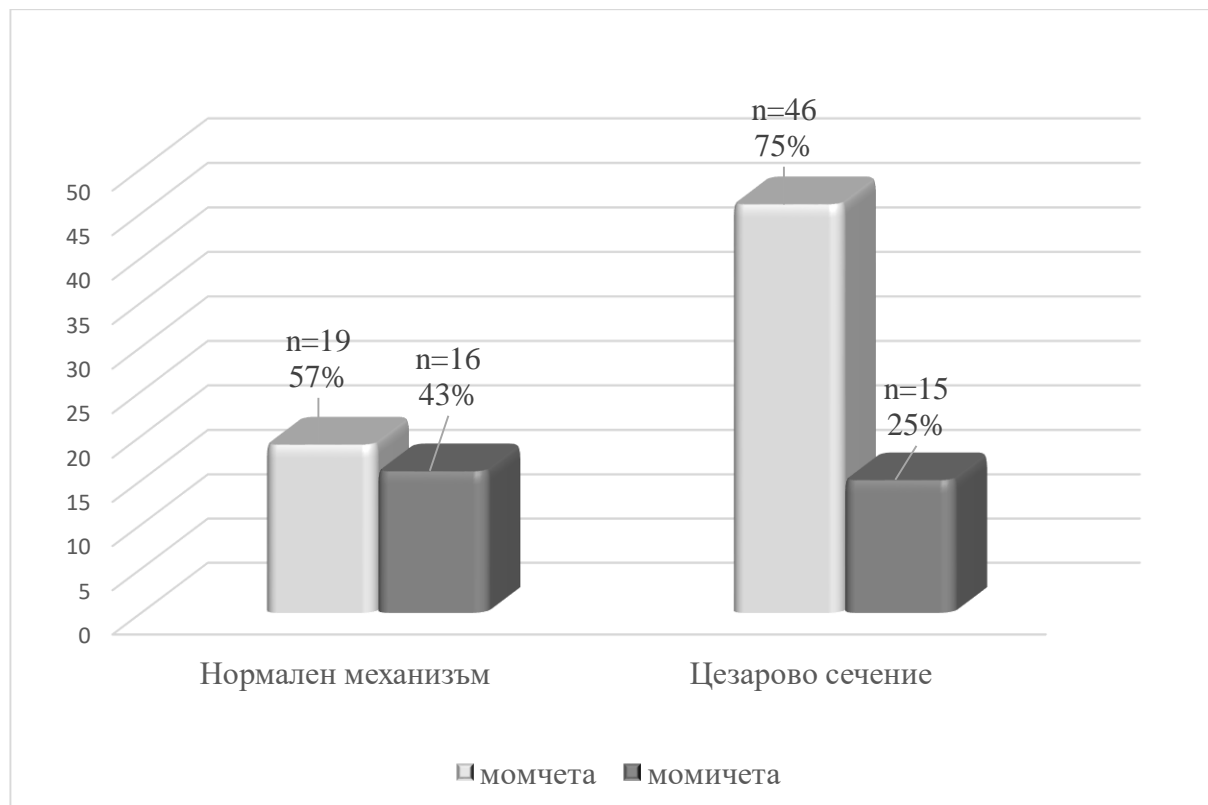
35 (36%) от децата са родени по нормален механизъм, 61 (64%) по оперативен механизъм. 10 от оперативните родоразрешения (16%) са елективни, проведени средно в 36 г.с. (34-39). 46 от родените по оперативен механизъм деца са момчета (75%), докато сред родените по нормален механизъм те са 19 (57%). Оценка по Апгар < 7 на 5 мин имат 44 деца (46%). Разпределението на децата според механизма на раждане, г.в. и пола е отразена на фиг. 2 и фиг. 3. Установи се, че преобладаваща част от групата са

момчета, родени по оперативен механизъм на термин или с г.в. близо до термин.

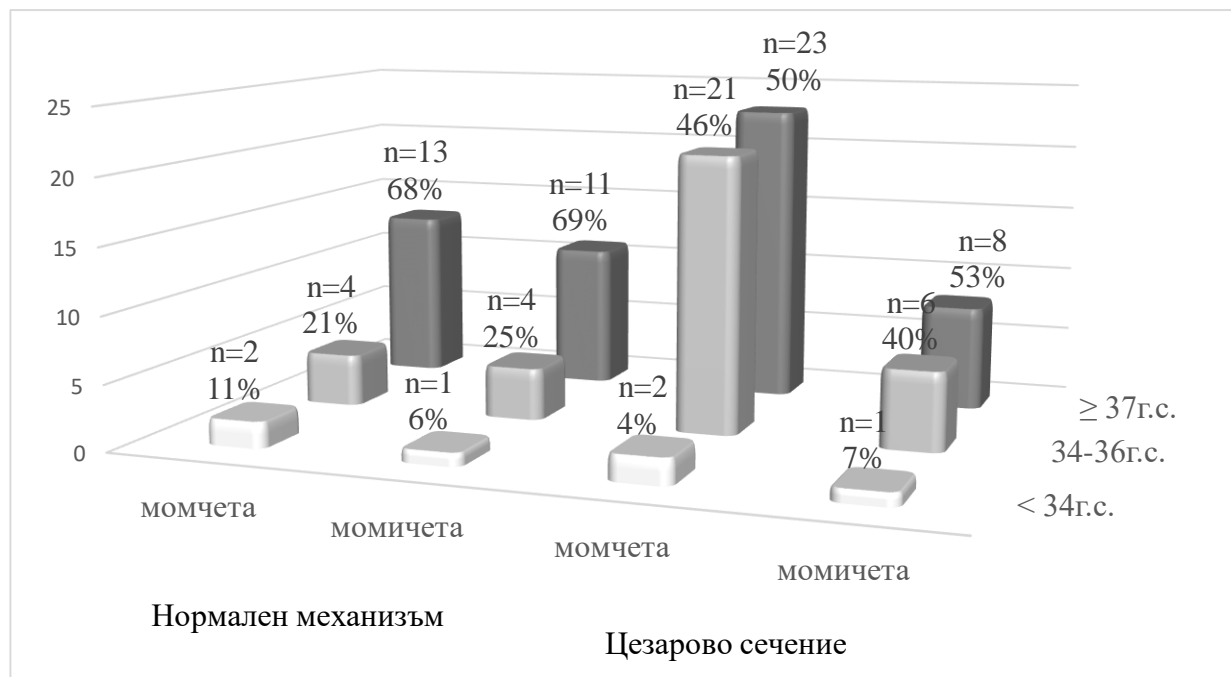
Табл. 7. Характеристика на бременностите

| Бременност | N | % |
|---|----|-----|
| Общо | 96 | 100 |
| Нормална | 28 | 29 |
| Непроследявана | 4 | 4 |
| Патологична | 64 | 67 |
| Инфекция | 27 | 28 |
| Прееклампсия | 15 | 16 |
| Кървене и контракции | 13 | 14 |
| Диабет и нарушен глюкозен толеранс | 5 | 5 |
| Анемия | 5 | 5 |
| Употреба на НСПВС | 1 | 1 |

Фиг. 2. Брой и относителен дял на децата според механизма на раждане



Фиг. 3. Разпределение на децата според механизъм на раждане, пол и г.в. – брой и относителен дял



Механизмът на раждане по периоди е показан на табл. 8. Наблюдава значимо нарастване на дела на оперативното родоразрешение от 46% през първия подпериод до 76% през втория подпериод ($p=0,002$).

Табл. 8. Брой и относителен дял на децата според механизма на раждане по периоди

| | Нормално | Цезарово сечение | p |
|------------------|----------|------------------|--------------|
| 2000-2008, n (%) | 22 (54) | 19 (46) | 0,002 |
| 2009-2017, n (%) | 13 (24) | 42 (76) | |

3. Етиология на ППАХН

В 92 от случаите (96%) ППАХН е вторична, само при 4 деца (4%) се касае за идиопатична ППАХН. Преобладаващият брой случаи се дължат на паренхимни белодробни заболявания - пневмония/сепсис - 38, МАС - 21 и РДС - 21. 8 от случаите са свързани с хипоплазия на белия дроб, дължаща се на вродена диафрагмална херния при 7 деца и изолирана белодробна

хипоплазия при 1 дете, 3 случая се свързват с перинатална асфиксия и в един случай е приета диагноза вроден дефект в синтеза на сърфактанта (недоказан с генетично изследване). (Табл. 9)

Табл. 9. Етиология на ППАХН

| Причина | N | % |
|------------------|----|----|
| Пневмония/сепсис | 38 | 40 |
| МАС | 21 | 22 |
| РДС | 21 | 22 |
| ВДХ/хипоплазия | 8 | 7 |
| Идиопатична | 4 | 4 |
| Асфиксия | 3 | 3 |
| Вродени причини | 1 | 1 |

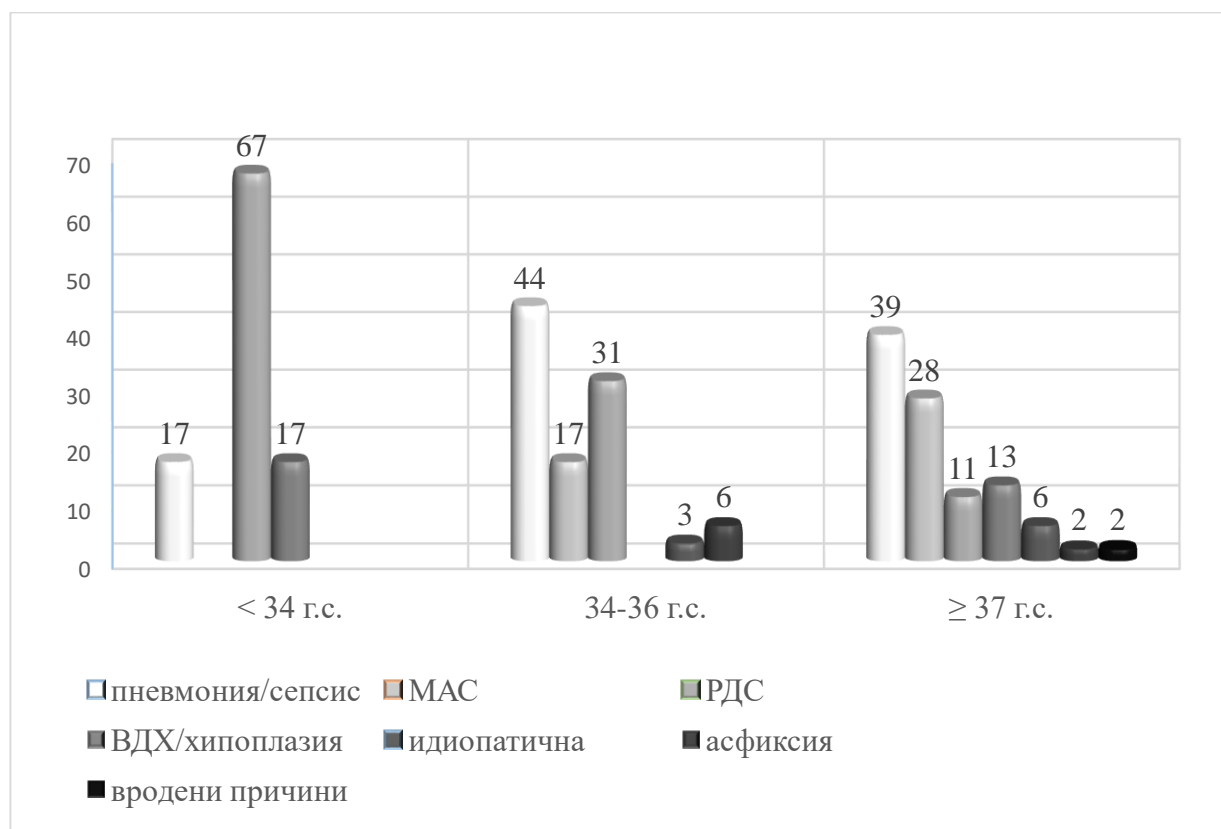
3.1. Етиология на ППАХН по възрастови групи

На табл. 10 и фиг. 4 е отразена етиологията на ППАХН по възрастови групи. Установи се, че при доношените деца ППАХН най-често съпътства МАС (28%) и пневмония/сепсис (39%), докато при късните недоносени деца най-често се касае за пневмония/сепсис (44%) и РДС (31%)

Табл. 10. Етиология на ППАХН според г.в.

| Причина | < 34 г.с. | 34-36 г.с. | ≥ 37 г.с. |
|---------------------|-----------|------------|-----------|
| Пневмония/сепсис, n | 1 | 16 | 21 |
| МАС, n | 0 | 6 | 15 |
| РДС, n | 4 | 11 | 6 |
| ВДХ/хипоплазия, n | 1 | 0 | 7 |
| Идиопатична, n | 0 | 1 | 3 |
| Асфиксия, n | 0 | 2 | 1 |
| Вродени причини, n | 0 | 0 | 1 |

Фиг. 4. Относителен дял на децата според етиологията и г.в.



Етиологично през първия подпериод най-висок относителен дял имат децата с РДС и МАС, докато през втория преобладава пневмония/сепсис и разликата в промяната на честотата е значима. (табл. 11)

Табл. 11. Етиология по периоди

| | 2000-2008 | 2009-2017 | р |
|-------------------------|-----------|-----------|--------------|
| Пневмония/сепсис, n (%) | 9 (22) | 29 (53) | |
| МАС, n (%) | 10 (24) | 11 (20) | |
| РДС, n (%) | 13 (32) | 8 (14) | |
| ВДХ/хипоплазия, n (%) | 5 (12) | 3 (5) | 0,046 |
| Асфиксия, n (%) | 1 (2) | 2 (4) | |
| Идиопатична, n (%) | 3 (7) | 1 (2) | |
| Вродени причини, n (%) | 0 | 1 (2) | |

3.2. Характеристика по групи според етиологията

На табл. 12 са отразени характеристиките на групата според средна г.в., пол, патология на бременността и механизъм на раждане. Във всички групи, с изключение на идиопатичната ППАХН, преобладава мъжкият пол, по-незрели са децата в групите пневмония/сепсис и РДС, докато останалите са представени от доносени деца. Цезаровото сечение е преобладаващият механизъм на раждане, с изключение на групата ВДХ/хипоплазия.

Табл. 12. Характеристика на децата по групи според етиологията

| | Г.в., средно | Пол (момчета), n (%) | Патология на бременността, n (%) | Цезарово сечение, n (%) |
|------------------------|-----------------|----------------------------|--|-------------------------------|
| Пневмония | 37,1 | 29 (76) | 34 (89) | 29 (76) |
| МАС | 38,9 | 13 (62) | 10 (48) | 13 (62) |
| РДС | 35,8 | 14 (64) | 14 (67) | 17 (77) |
| ВДХ/хипоплазия | 37,9 | 5 (63) | 3 (37) | 1 (12) |
| Идиопатична | 38,8 | 1 (25) | 2 (50) | 0 |
| Асфиксия | 37,7 | 2 (67) | 2 (67) | 2 (67) |
| Вродени причини | 39 | 1 (100) | 0 | 0 |

Някои допълнителни особености по групи са:

3.2.1. Пневмония/сепсис

Микробиологично при децата са потвърдени 8 случая. Най-често изолираните патогени са бета-хемолитичен стрептокок – 2 положителни хемокултури и 1 трахеален аспират, *Pseudomonas aeruginosa* – 1 хемокултура и 1 трахеален аспират, *Burkholderia cepacia* – 1 хемокултура, *Klebsiella pneumoniae* – 1 трахеален аспират и *Acinetobacter baumannii* – 1 трахеален аспират. В останалите случаи диагнозата е базирана на анамнестични данни за бременността на майката – в 15 от случаите има данни за уроинфекция,

влажалищно течение, хориоамнионит, фебрилитет на майката към момента на раждането, СПОМ над 18 часа, плюс маркери за възпалителна активност при детето – повишен С-реактивен протеин, левкоцитоза, тромбоцитопения, както и рентгенови данни за пневмонични промени в белия дроб.

3.2.2. РДС

КС профилактика има проведена само при 2 деца.

3.2.3. Вродена диафрагмална херния и белодробна хипоплазия

В групата има 7 деца с вродена диафрагмална херния – при деца 2 в дясно и при 5 в ляво и едно дете с изолирана левострана белодробна хипоплазия.

3.2.4. Вродени причини

Касае се за едно момче, родено по нормален механизъм в 39г.с. след нормално протекла бременност. Детето е второ за семейството, първото също е родено доносно и е починало след раждането с белези на тежък РДС. Клинично е наблюдаван тежък РДС. В курса на лечение е наблюдавано транзиторно подобрене единствено след многократно приложение на екзогенен сурфактант, траещо около денонощие. Приета е диагноза вроден дефект в синтеза на сурфактанта, която не е потвърдена с генетично изследване.

4. Диагноза на ППАХН

4.1. Клинична диагноза

Всички анализирани деца са имали дихателна недостатъчност, започваща веднага след раждането или в първите 12 часа след него. Средната възраст на постъпване на децата е $9,7 \pm 10$ часа (1-52 часа). ТсСатO₂ над 92% са имали 30 деца (31%). Показателите за тежест на хипоксемията са отразени на табл. 13. Поради липса на достатъчно данни не е анализиран показателят разлика в ТсСатO₂ пре/постдуктално.

Табл. 13. Показатели за тежест на хипоксемия при постъпване

| Показател | |
|---------------------------------|---------------------|
| ТсСатО ₂ , % | 78±20 (22-100) |
| FiO ₂ | 0,9±0,1 (0,5-1) |
| МАР | 10±5,2 (6,9-15) |
| КСИ | 13,6±7,5 (3,7-45,5) |
| Ацидоза (декомпенсирана), n (%) | 68 (71) |

В първите две денонощия сърдечен шум и/или акцентуиран втори тон са отбелязани при 34 деца (36%). 17 (18%) деца са имали Нст над 65%, при 7 (7%) е установена хипогликемия.

Динамиката в клиничното състояние след началното лечение с механична вентилация и приложение на сурфактант (при някои от децата) показва ТсСатО₂ над 92% при 32 деца (34%), промяна в тежестта на ППАХН според КСИ (лека, умерена, тежка/ много тежка) с една степен при 37 деца (39%), нормализиране на рН се наблюдава при 15 деца (24%). (табл. 14) За цялата група КСИ показва незначима промяна – 13,6±7,4 (p=0,442).

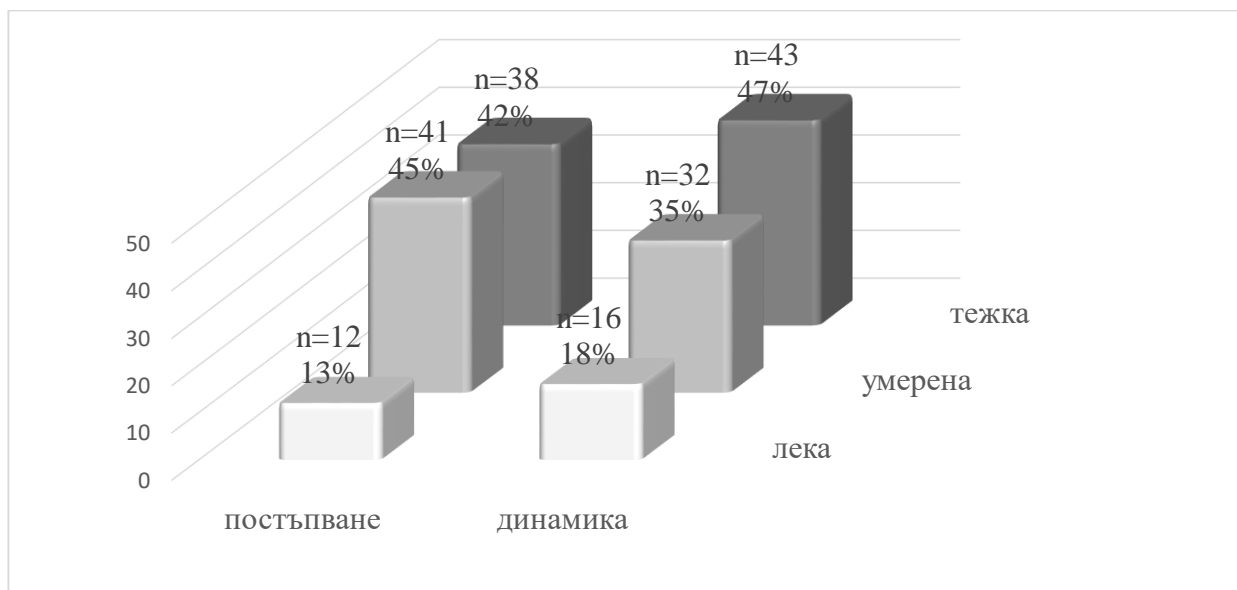
Табл. 14. Динамика на показателите за хипоксемия

| Показател | Общо | Подобрение | Влошаване |
|------------------------------------|------|------------|-----------|
| ТсСатО ₂ над 92%, n (%) | 96 | 18 (19) | 16 (17) |
| Тежест ППАХН*, n (%) | 91 | 19 (21) | 18 (20) |
| Ацидоза (декомпенсирана), n (%) | 63 | 15 (24) | x |

*Общ брой 91, поради липса на данни за МАР при 5

Според стойностите на КСИ 38 деца имат тежка и много тежка ППАХН при постъпването, 41 имат умерена и 12 имат лека. В динамика 47% имат тежка ППАХН, а 18% - лека. (фиг. 5)

Фиг. 5. Тежест на ППАХН, определена според КСИ



71% от децата с тежка и много тежка ППАХН при постъпването запазват тази степен в динамика, докато само 25% от децата с лека и 32% от децата с умерена ППАХН развиват тежка и много тежка степен. (табл. 15)

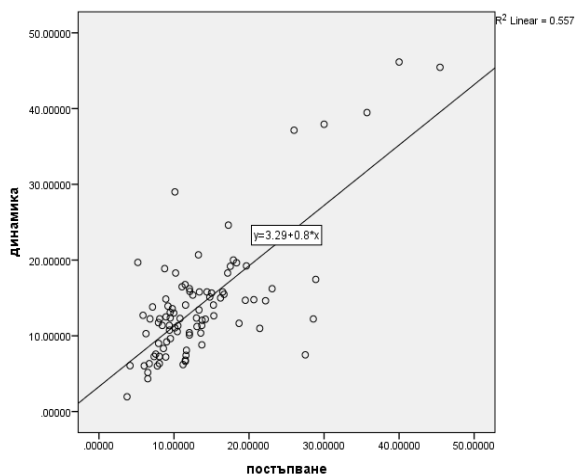
Табл. 15. Динамика в степента на тежест на ППАХН, определена според КСИ

| Постъпване \ Динамика | Лека N=12 | Умерена N=41 | Тежка и много тежка N=38 | Общо* N=91 |
|----------------------------|--------------|-----------------|-----------------------------|---------------|
| Лека, n (%) | 7 (58) | 8 (19) | 1 (3) | 16 |
| Умерена, n (%) | 2 (17) | 20 (49) | 10 (26) | 32 |
| Тежка и много тежка, n (%) | 3 (25) | 13 (32) | 27 (71) | 43 |

*Общ брой 91, поради липса на данни за MAP при 5

Използвахме корелационен анализ за изследване на връзката между тежестта на ППАХН при постъпване и в динамика и установихме силно изразена положителна корелация между стойностите на КСИ при постъпването и в динамика ($r_p = 0,748$; $p < 0,001$; $N=91$). (фиг. 6)

Фиг. 6. Зависимост между стойностите на КСИ при постъпването и в динамика



4.2 Ехокардиографска диагноза

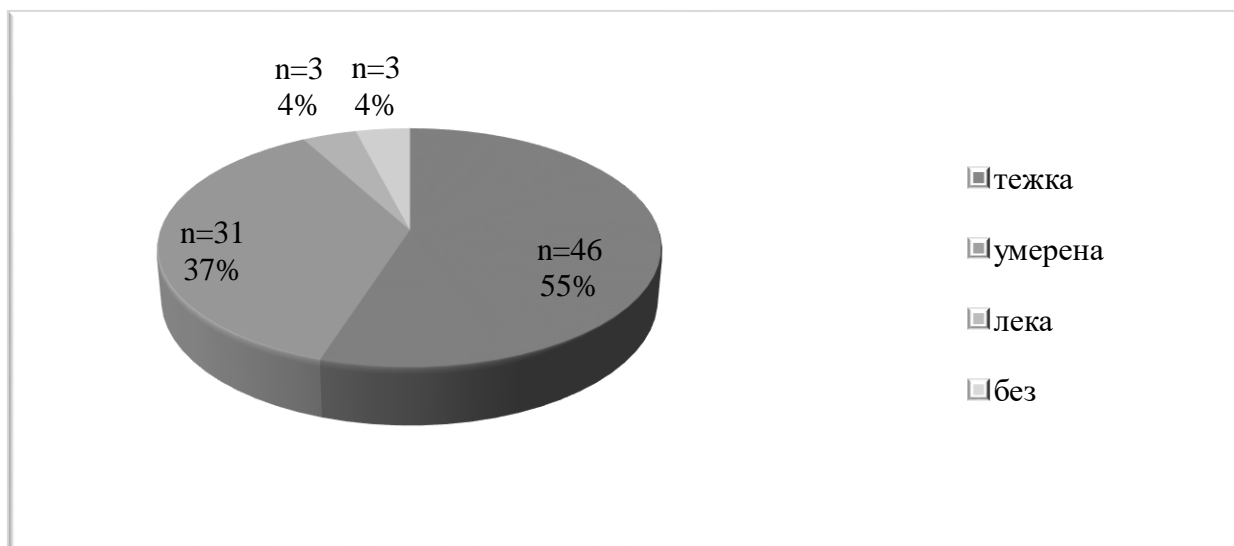
Диагнозата ППАХН е поставена с ехокардиография при 83 деца (86% от случаите) - при всички 25 деца, които не са лекувани с вазодилататор и при 58 (80%) от лекуваните с вазодилататор деца. От лекуваните с вазодилататор деца ехоКГ изследване преди започване на лечението имат 32 от децата (55%), при останалите 26 (45%) е проведено след започване на лечението. 13 от лекуваните с вазодилататор деца (18%) нямат ехоКГ изследване. (фиг. 7)

Фиг. 7. Наличие на ехокардиографско изследване и време на провеждането му спрямо употребата на вазодилаторно лечение



Според ехокардиографските критерии тежка ППАХН е установена при 46 от изследваните деца, умерено тежка при 31 и лека при 3 от децата. При 3 деца ехоКГ е без данни за ППАХН след проведено лечение. (фиг. 8)

Фиг. 8. Тежест на ППАХН според ехокардиографски критерии



4.3. Зависимост между клиничната и ехокардиографска оценка на тежестта на ППАХН

Използвахме корелационен анализ, за да определим връзката между клиничната и ехокардиографската тежест на ППАХН и установихме значима умерено изразена отрицателна корелация между тежката ППАХН, дефинирана според ехокардиографски критерии, и ТсSatO₂ в динамика ($r_s = -0,492$, $p < 0,001$; $N=81$), както и умерено изразена положителна корелация между тежката ППАХН, дефинирана ехокардиографски, и тежката ППАХН, преценена според КСИ в динамика ($r_s = 0,494$, $p < 0,001$; $N=78$).

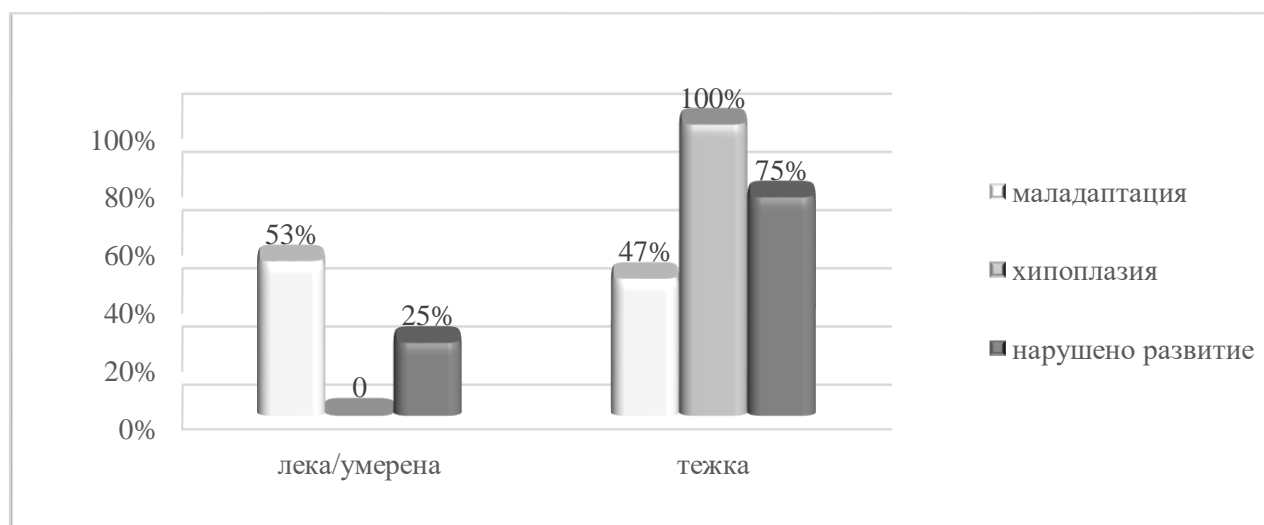
4.4. Тежест на ППАХН според етиологията

На табл. 16 е отразена тежестта на ППАХН, преценена по клинични и ехокардиографски критерии, според етиологията. Несъответствие в клинично определената и ехокардиографска тежест се установява за диагнозите ВДХ и идиопатична ППАХН, при които тежка ППАХН имат съответно 100% и 75% от изследваните ехокардиографски. (фиг. 9)

Табл. 16. Тежест на ППАХН, дефинирана според КСИ и ехоКГ, според етиологията

| | | Лека, n (%) | Умерена, n (%) | Тежка, n (%) | Липсват данни | N |
|-----------------------------------|-------|----------------|-------------------|-----------------|------------------|----------|
| Пневмония/сепсис, N=38 | КСИ | 10 (26) | 6 (16) | 21 (56) | 1 | 37 (97) |
| | ЕхоКГ | 2 (7) | 11 (29) | 18 (47) | 7 | 31 (82) |
| МАС, N=21 | КСИ | 1 (5) | 10 (48) | 10 (48) | x | 21 (100) |
| | ЕхоКГ | 2 (10) | 7 (33) | 10 (48) | 2 | 19 (91) |
| РДС, N=21 | КСИ | 3 (14) | 9 (43) | 7 (33) | 2 | 19 (91) |
| | ЕхоКГ | 1 (5) | 11 (52) | 6 (29) | 2 | 19 (91) |
| ВДХ/хипоплазия, N=8 | КСИ | x | 4 (50) | 3 (38) | 1 | 7 (88) |
| | ЕхоКГ | x | x | 7 (88) | 1 | 7 (88) |
| Асфиксия, N=3 | КСИ | 1 (33) | 2 (67) | x | x | 3 (100) |
| | ЕхоКГ | x | 1 (33) | 1 (33) | 1 | 2 (67) |
| Идиопатична, N=4 | КСИ | 1 (33) | 1 (33) | 1 (33) | 1 | 3 (75) |
| | ЕхоКГ | x | 1 (25) | 3 (75) | x | 4 (100) |
| Вродени причини, N=1 | КСИ | x | x | 1 (100) | x | 1 (100) |
| | ЕхоКГ | x | x | 1 (100) | x | 1 (100) |

Фиг. 9. Връзка на типа етиология с тежестта на ППАХН



4.5. Зависимост между етиологията и тежестта на ППАХН, преценена клинично и ехокардиографски

Използвахме корелационен анализ, за да потърсим зависимост между етиологията и тежестта на ППАХН, преценена според клинични и ехокардиографски критерии. Не се намери зависимост между типа етиология (маладаптация, нарушено развитие или белодробна хипоплазия) и тежката ППАХН, преценена според КСИ ($r_s = 0,016$, $p=0,883$; $N=91$), а между типа на етиология и тежката ППАХН, дефинирана според ехокардиографски критерии, се установи значима положителна, но много слаба, зависимост ($r_s=0,292$, $p=0,007$; $N=83$).

4.6. Преценка за започване на лечение с вазодилататор

4.6.1. Според ехокардиографска оценка

4.6.1.1. Лекувани без вазодилататор

При 25 деца проведеното ехокардиографското изследване установява белези за ППАХН. Всички деца имат $TcSatO_2$ над 92% на 6-я час. КСИ спада на 6-я час средно с 2,7 пункта и промяната е значима ($p=0,007$). (табл. 17) Средната възраст на децата на 6-я час от постъпването е 15,4 часа (7-32).

Табл. 17. Динамика на показателите за хипоксемия при децата, лекувани без вазодилататор

| Показател | Постъпване | Динамика | p |
|----------------|-------------------|-----------------|--------------|
| $TcSatO_2$, % | 82±19 (32-100) | 97±3 (92-100) | 0,001 |
| FiO_2 | 0,8 (0,5-1) | 0,7 (0,3-1) | 0,002 |
| КСИ | 10±4,8 (4,1-27,5) | 7,3±2,1(2-11,2) | 0,007 |
| Ацидоза, n (%) | 10/25 (40) | 6/25 (24) | 0,001 |

Според ехокардиографски критерии тежка БХ имат 3 (13%) от децата и тя отговаря на клинично тежката ППАХН (18%). Разликата между клинично и ехокардиографски определената тежест на ППАХН не е значима. (табл. 18)

Табл. 18. Тежест на ППАХН според клинични и ехокардиографски критерии при лекуваните без вазодилататор

| Тежест на ППАХН | КСИ* | ЕхоКГ | р |
|-----------------|---------|---------|-------|
| Лека, n (%) | 6 (27) | 1 (5) | 0,182 |
| Умерена, n (%) | 12 (55) | 18 (82) | |
| Тежка, n (%) | 4 (18) | 3 (13) | |

*Общ брой 22 (за 3 деца липсват данни за MAP)

В динамика тежка ППАХН (според КСИ) няма нито едно дете, 14 (64%) имат лека, а 8 (36%) имат умерена степен. Етиологично при 10 (40%) се касае за РДС и при още 11 (44%) за инфекция, 3 (12%) са с диагноза MAC, 1 дете с асфиксия (4%). При тези деца не е провеждано лечение с вазодилататор.

4.6.1.2. Лекувани с вазодилататор

При 32 деца ехокардиографското изследване показва данни за ППАХН. Клинично при тях не се установява подобрене на хипоксемията - TcSatO₂ се повишава над 92% само при 6 деца (19%), КСИ не се променя. (табл. 19) При всички е започнато вазодилататорно лечение съгласно клиничното състояние и данните от ЕхоКГ средно на 22,4 часа (2-96 часа).

Табл. 19. Динамика на показателите за хипоксемия при децата, лекувани с вазодилататор след ехокардиографско изследване

| Показател | Постъпване | Динамика |
|-------------------------|---------------------|-----------------|
| TcSatO ₂ , % | 75±22 (22-100) | 73±22 (26-98) |
| FiO ₂ | 0,96 (0,7-1) | 0,96 (0,7-1) |
| КСИ | 15,2±9,5 (6,1-45,5) | 16,5±9,9 (6-46) |
| Ацидоза, n (%) | 23/32 (72) | 5/32 (16) |

Според стойностите на КСИ 3 от децата (10%) имат лека, 13 (43%) умерена и 14 (47%) имат тежка ППАХН. Установява се разлика в относителния дял на тежка ППАХН, дефиниран според КСИ и според

ехокардиографски критерии (90%), като КСИ не отразява напълно някои случаи на ехоКГ тежка ППАХН, но разликата не достига значимост ($p=0,511$). (табл. 20) В динамика делът на децата с тежка и много тежка ППАХН според клинични критерии се повишава до 60% (18 деца), 10 (33%) имат умерена и 2 (7%) имат лека ППАХН.

Табл. 20. Тежест на ППАХН според клинични и ехокардиографски критерии при лекуваните с вазодилататор след ехокардиографско изследване

| Тежест на ППАХН | КСИ* | ЕхоКГ | p |
|-----------------|---------|---------|-------|
| Лека, n (%) | 3 (10) | 0 | 0,511 |
| Умерена, n (%) | 13 (43) | 3 (10) | |
| Тежка, n (%) | 14 (47) | 27 (90) | |

*Общ брой 30 (за 2 липсват данни за MAP)

По диагнози се касае за 12 деца с пневмония/сепсис (38%), 8 с МАС (25%), 5 с РДС (16%), 2 с ВДХ (6%), 3 с идиопатична ППАХН (9%), по едно с асфиксия и вродени причини (3%).

4.6.2. Лекувани с вазодилататор според клинична преценка

4.6.2.1. С потвърдена ехокардиографски ППАХН

При 26 деца е започнато вазодилататорно лечение по клинична преценка и впоследствие ППАХН е потвърдена с ехокардиографско изследване. Динамиката при тях показва ТсСаtO₂ над 92% само при 2 деца (8%), КСИ се повишава средно с един и половина пункта. (табл. 21) Вазодилататорно лечение е започнато на средна възраст 27 часа (2-118).

Според стойностите на КСИ при постъпване 2 деца (8%) имат лека ППАХН, 9 (34%) имат умерена и 15 (58%) имат тежка ППАХН. В динамика лека ППАХН няма нито едно дете, умерена имат 10 (39%), а тежка имат 16 (61%). Определената клинично и ехокардиографски степен на ППАХН съответства (табл. 22).

Табл. 21. Динамика на показателите за хипоксемия при децата, лекувани с вазодилататор преди ехокардиографско изследване

| Показател | Постъпване | Динамика |
|-------------------------|-------------------|-------------------|
| ТсСатО ₂ , % | 79±19 (42-100) | 77±15 (35-95) |
| FiO ₂ | 0,9±0,5 (0,7-1) | 0,98±0,03 (0,9-1) |
| КСИ | 14,5±7,2 (6-28,9) | 16±7,6 (9,2-39,5) |
| Ацидоза, n (%) | 22/26 (85) | 19/26 (73) |

Табл. 22. Тежест на ППАХН според клинични и ехокардиографски критерии при лекуваните с вазодилататор преди ехокардиографско изследване

| Тежест на ППАХН | КСИ | ЕхоКГ | p |
|-----------------|---------|---------|-------|
| Без, n (%) | 0 | 3 (11) | 0,764 |
| Лека, n (%) | 0 | 1 (4) | |
| Умерена, n (%) | 10 (39) | 8 (31) | |
| Тежка, n (%) | 16 (61) | 14 (54) | |

Етиологично 8 деца с пневмония/сепсис (31%), 8 с МАС (31%), 5 с ВДХ (19%), 4 с РДС (15%), 1 с идиопатична ППАХН (4%).

4.6.2.2. Без ехокардиографско потвърждение

13 деца са лекувани с вазодилататор без ехокардиографско потвърждение. Нито едно дете няма ТсСатО₂ над 92% при започване на лечението с вазодилататор, като ТсСатО₂ спада от средно 76% при постъпването до 71% при започване на лечението. Всички деца имат декомпенсирана ацидоза, която в динамика се нормализира само при 3 (23%), а средната стойност на КСИ нараства с 3 пункта – от 13 при постъпването на 16 (табл. 23). Вазодилаторното лечение е започнато на средна възраст от 21,3 часа (3-62).

Табл. 23. Динамика на показателите за хипоксемия при децата, лекувани с вазодилататор без ехокардиографско изследване

| Показател | Постъпване | Динамика |
|---------------------------------|-----------------|------------------|
| ТсСаtO ₂ , % | 76±20 (42-100) | 71±16 (30-87) |
| FiO ₂ | 0,9±0,4 (0,7-1) | 0,9±0,04 (0,9-1) |
| КСИ | 13±4,4 (6-28,9) | 16±5 (9,2-39,5) |
| Ацидоза (декомпенсирана), n (%) | 13/13 (100) | 10/13 (77) |

При постъпването 1 дете (8%) е с лека ППАХН, 7 (54%) с умерена и 5 (38%) с тежка. При началото на вазодилаторното лечение 4 деца (31%) са с умерена и 9 (69%) с тежка ППАХН (според КСИ). 7 деца са с диагноза пневмония/сепсис (54%), по 2 с МАС и РДС (15%), по 1 с ВДХ и асфиксия (8%).

4.7. Сравнение между лекуваните без и с вазодилататор според етиологията

В зависимост от етиологията вазодилаторно лечение е било необходимо само при 52% от децата с диагноза РДС, докато при вродените състояния и при идиопатичната ППАХН всички са се нуждаели от такова. (табл. 24)

Табл. 24. Приложено вазодилаторно лечение според етиологията

| | Без вазодилататор N=25 | С вазодилататор N=71 | p |
|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-------|
| Пневмония/сепсис, n (%) | 11 (29) | 27 (71) | |
| МАС, n (%) | 3 (14) | 18 (86) | |
| РДС, n (%) | 10 (48) | 11 (52) | |
| ВДХ/хипоплазия, n (%) | 0 | 8 (100) | 0,076 |
| Идиопатична, n (%) | 0 | 4 (100) | |
| Асфиксия, n (%) | 1 (33) | 2 (67) | |
| Вродени причини, n (%) | 0 | 1 (100) | |

4.8. Сравнение между лекуваните без и с вазодилататор според клиничните критерии при постъпването и в динамика

На табл. 25 са представени клиничните белези на групите според приложението на вазодилататор при постъпването и в динамика. Установи се разлика в тежестта на ППАХН при постъпване между лекуваните впоследствие без и с вазодилататор, като разликите са за сметка на тежестта на нарушенията в КАС, кислородните нужди и оксигенацията.

Табл. 25. Сравнение на групите лекувани без и с вазодилататор според клиничните белези при постъпването и в динамика

| | Без вазодилататор N=25 | С вазодилататор N=71 | p |
|------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------|
| Постъпване | | | |
| Възраст, часове | 9,2±7 (1-26) | 10,4±11,2 (1-52) | 0,492 |
| TcSatO₂, % | 82±19 | 76±20 | 0,183 |
| FiO₂ | 0,8±0,16 | 0,94±0.1 | 0,174 |
| КСИ | 10±4,8 | 14,7±7.9 | 0,010 |
| Ацидоза, n (%) | 10 (40) | 58 (82) | <0,001 |
| Динамика | | | |
| TcSatO₂, % | 97±3 | 74±18 | <0,001 |
| FiO₂ | 0,74±0,17 | 0,96±0,05 | <0,001 |
| КСИ | 7,3±2 | 16±8 | <0,001 |
| Ацидоза, n (%) | 6 (24) | 35 (49) | 0,011 |

От лекуваните с вазодилататор тежка ППАХН, определена според КСИ, при постъпването имат 49% срещу 18% от лекуваните без (p=0,031). В динамика 63% от лекуваните с вазодилататор деца имат тежка ППАХН, докато от лекуваните без вазодилататор нито едно дете няма такава степен (p<0,001). (табл. 26)

Табл. 26. Сравнение на тежестта на ППАХН, определена според КСИ, между лекуваните без и с вазодилататор

| | Постъпване ¹ | | Динамика ² | | p |
|---------------------------------|-------------------------|---------|-----------------------|---------|---------------------|
| | Без | С | Без | С | |
| Лека, n (%) | 6 (27) | 6 (9) | 14 (64) | 2 (3) | ¹ 0,031 |
| Умерена, n (%) | 12 (54) | 29 (42) | 8 (36) | 24 (35) | ² <0,001 |
| Тежка/много тежка, n (%) | 4 (18) | 34 (49) | 0 | 43 (63) | |

4.9. Сравнение между лекуваните без и с вазодилататор според ехокардиографските критерии

Тежка ППАХН имат 43 (74%) в групата на лекуваните с вазодилататор срещу 3 (12%) от лекуваните без вазодилататор. 22 деца (88%) от лекуваните без вазодилататор и само 12 (21%) от лекуваните с вазодилататор имат лека/умерена БХ. (табл. 27)

Табл. 27. Сравнение на тежестта на ППАХН според ехокардиографски критерии между лекуваните без и с вазодилататор

| | Общо | Без вазодилататор N=25 | С вазодилататор N=58 | p |
|--------------------------|------|---------------------------|-------------------------|------------------|
| Тежка БХ, n (%) | 46 | 3 (12) | 43 (74) | <0,001 |
| Умерена БХ, n (%) | 31 | 20 (80) | 11 (19) | |
| Лека БХ, n (%) | 3 | 2 (8) | 1 (2) | |
| Без БХ, n (%) | 3 | 0 | 3 (5) | |

Установи се, че 43 (93%) от децата с тежка ППАХН са се нуждаели от вазодилататорно лечение, докато 22 (65%) от децата с лека/умерена ППАХН са лекувани без вазодилататор.

5. Лечение на ППАХН

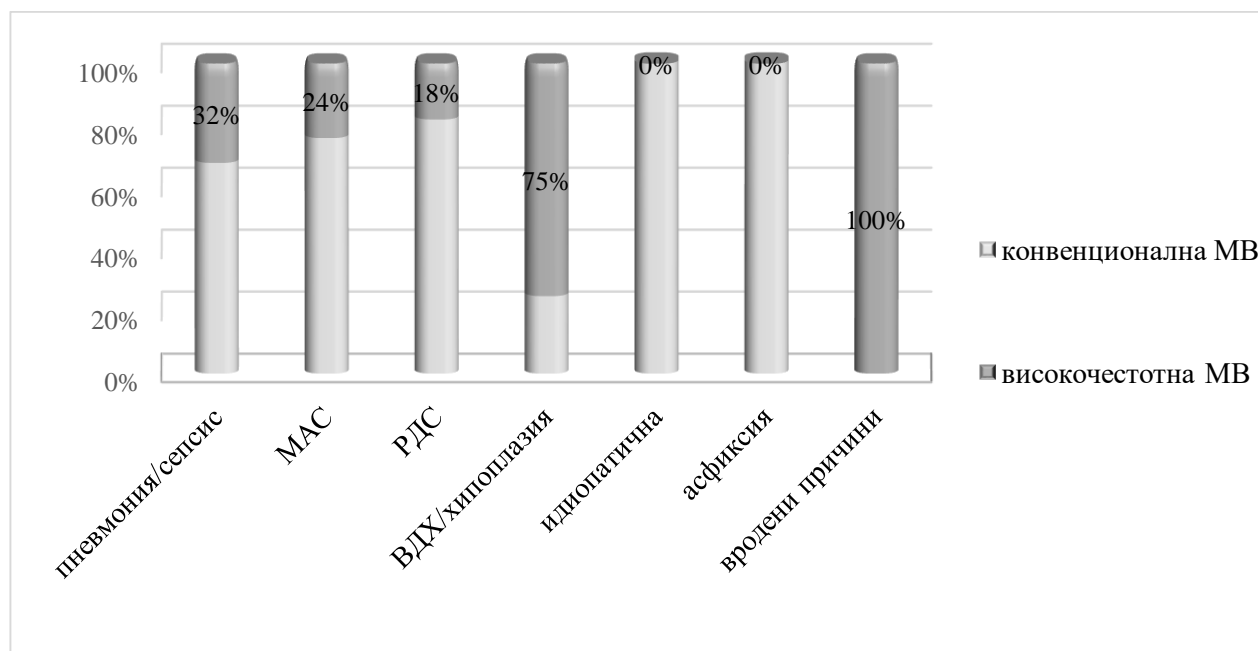
5.1. Механична вентилация

Всички деца са лекувани с механична вентилация. При 68 деца (71%) е прилагана само конвенционална вентилация в р. IPPV, а при 28 (29%) е прилаган и високочестотен режим на обдишване.

5.1.1 Вид на вентилацията според етиологията и тежестта на ППАХН

Високочестотна вентилация е прилагана при 6 деца (75%) с вродена диафрагмална херния, 12 (32%) с пневмония/сепсис, 5 (24%) с аспирационен синдром, 4 (18%) с РДС и 1 дете (100%) с дефект в синтезата на сърфактанта. Няма случаи на приложение при диагноза асфиксия и идиопатична ППАХН. (фиг. 10)

Фиг. 10. Вид механична вентилация според етиологията на ППАХН



Потърси се връзка между тежестта на ППАХН и вида на използваната вентилация. Сравнителен анализ намира значима разлика в стойностите на КСИ между обдишваните с конвенционален и високочестотен режим. (табл. 28)

Табл. 28. Стойности на КСИ при постъпването и в динамика според вида вентилация

| КСИ | Вентилация | N | Mean | SD | Median | Min | Max | p |
|------------|-----------------|----|-------|------|--------|------|-------|--------------|
| Постъпване | Конвенционална | 63 | 12,32 | 6,48 | 11,2 | 3,74 | 45,45 | 0,022 |
| | Високофреототна | 28 | 16,38 | 8,93 | 13,37 | 5,87 | 40 | |
| Динамика | Конвенционална | 63 | 12,87 | 7,3 | 11,4 | 1,95 | 45,45 | 0,007 |
| | Високофреототна | 28 | 16,9 | 9,06 | 13,33 | 9,2 | 46,15 | |

Значима е и разликата в тежестта на ППАХН, определена по клинични и ехокардиографски критерии, сред лекуваните с двата вида вентилация, като при високофреототната превалира тежката ППАХН. (табл. 29)

Табл. 29. Тежест на ППАХН по клинични и ехокардиографски критерии според вида вентилация

| Критерии | Вид вентилация | Тежест ППАХН | | | | N | |
|----------|-----------------|--------------|---------|---------|---------|----|--------------|
| | | Без | Лека | Умерена | Тежка | | |
| Клинични | Конвенционална | x | 16 (25) | 20 (32) | 27 (43) | 63 | 0,038 |
| | Високофреототна | x | 0 | 12 (43) | 16 (57) | 28 | |
| | N | x | 16 (18) | 32 (35) | 43 (47) | 91 | |
| ЕхоКГ | Конвенционална | 2 (3)* | 3 (5) | 27 (46) | 27 (46) | 59 | 0,008 |
| | Високофреототна | 1 (4)* | 0 | 4 (17) | 19 (79) | 24 | |
| | N | 3 (4)* | 3 (4) | 31 (38) | 46 (55) | 83 | |

*След лечение с магнезиев сулфат

Сравнителният анализ намери значима разлика в честотата на употреба на вазодилаторно лечение спрямо вида на използваната вентилация, а повлияването от конвенционална вентилация е свързано с 37% по-нисък риск за необходимост от белодробен вазодилатор (RR 0,632 95% CI (0,528-0,758) (табл. 30)

Табл. 30. Необходимост от вазодилаторно лечение според вида вентилация

| | Без вазодилатор, n (%) | С вазодилатор, n (%) | N | p |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------|----|------------------|
| Конвенционална | 25 (100) | 43 (61) | 68 | |
| Високочестотна | 0 | 28 (39) | 28 | <0,001 |
| N (%) | 25 (26) | 71 (74) | 96 | |

5.1.2. Продължителност на вентилацията според етиологията и тежестта на ППАХН

Средната продължителност на механична вентилация е $10,3 \pm 6,6$ дни и е сходна между групите на конвенционална и високочестотна вентилация. (табл. 31)

Табл. 31. Продължителност на вентилацията

| | N | Mean | SD | Median | Min | Max | p |
|------------------------|----|-------|-----|--------|-----|-----|-------|
| За цялата група | 96 | 10,31 | 6,6 | 9 | 1 | 29 | |
| Конвенционална | 68 | 10,24 | 6,2 | 8,5 | 1 | 28 | 0,936 |
| Високочестотна | 28 | 10,5 | 7,6 | 9 | 1 | 29 | |

Потърсихме връзка между продължителността на вентилация с други фактори, като тежест на ППАХН и необходимост от вазодилаторно лечение. Не се установи зависимост на продължителността на вентилация с тежестта на ППАХН. Намерихме значима положителна, но много слаба, корелационна връзка само с приложението на вазодилаторно лечение. (табл. 32)

Продължителността на вентилация е значимо по-голяма при лекуваните с вазодилатор, но по етиологични групи разликата е значима само за диагнозите пневмония/сепсис и РДС. (табл. 33)

Табл. 32. Зависимост между продължителността на вентилацията и тежестта на ППАХН и приложението на вазодилататор

| Продължителност вентилация | r | p | N |
|-------------------------------|-------|-------|----|
| Тежест ППАХН КСИ | 0,162 | 0,126 | 91 |
| Тежест ППАХН EchoКГ | 0,049 | 0,659 | 83 |
| Вазодилататор | 0,291 | 0,004 | 96 |

Табл. 33. Продължителност на механичната вентилация според етиологията и необходимостта от вазодилататорно лечение

| | Вазодилататор | Mean | SD | Median | Min | Max | p |
|------------------------------|---------------|-------|------|--------|-----|-----|--------------|
| Общо N=96 | Без | 7,16 | 3,16 | 7 | 2 | 16 | 0,005 |
| | С | 11,42 | 7,08 | 10 | 1 | 29 | |
| Пневмония/ Сепсис | Без | 6,91 | 3,33 | 6 | 4 | 16 | 0,002 |
| | С | 12,22 | 6,29 | 10 | 1 | 26 | |
| МАС | Без | 8,3 | 6,5 | 8 | 2 | 15 | 0,534 |
| | С | 11,5 | 6,7 | 12,5 | 1 | 24 | |
| РДС | Без | 6,8 | 1,81 | 7 | 4 | 10 | 0,008 |
| | С | 14,64 | 8,45 | 13 | 4 | 29 | |
| ВДХ/ хипоплазия | Без | x | x | x | x | x | n/a |
| | С | 7,25 | 8,6 | 3,5 | 2 | 26 | |
| Асфиксия | Без | 10 | x | x | x | x | 0,667 |
| | С | 6 | 2,82 | 6 | 4 | 8 | |
| Идиопатична | Без | x | x | x | x | x | n/a |
| | С | 7 | 4,24 | 8,5 | 1 | 10 | |
| Вродени причини | Без | x | x | x | x | x | n/a |
| | С | 15 | x | x | x | x | |

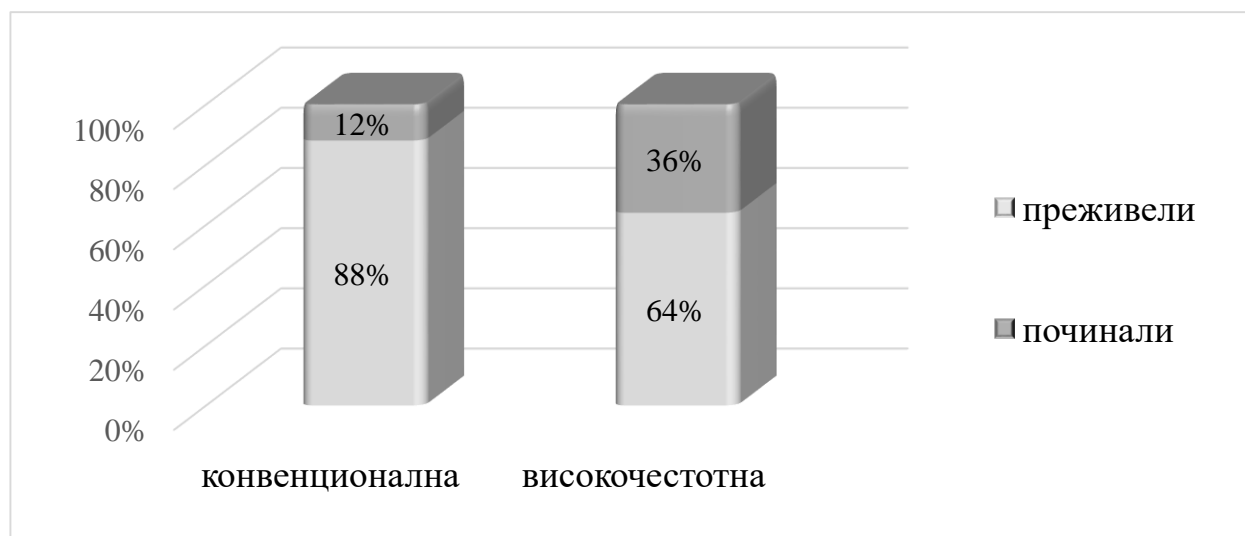
За двата подпериода на проучването не се установи разлика в честотата на използване на високочестотна вентилация, но през втория подпериод средната продължителност на вентилация е значимо по-кратка.

Табл. 34. Употреба и продължителност на вентилацията по периоди

| | N | Вентилация ¹ | | Продължителност, дни ² | p |
|------------------|----|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| | | Конвенционална, n (%) | Високочестотна, n (%) | | |
| 2000-2008 | 41 | 30 (73) | 11 (27) | 12,3 | ¹ 0,821 |
| 2009-2017 | 55 | 38 (69) | 17 (31) | 8,9 | ² 0,007 |

Установи се разлика в преживяемостта на децата, лекувани с конвенционална и високочестотна вентилация ($p=0,010$), като необходимостта от високочестотна вентилация е свързана с 4 пъти по-висок риск за смърт (OR 4,167; 95% CI (1,431-12,130). (фиг. 11)

Фиг. 11. Преживяемост на пациентите според вида на вентилацията



5.2. Сърфактант терапия

Екзогенен сърфактант е приложен при 78 деца (81%). Най-висок е процентът на лекувани със сърфактант деца в групите с паренхимно белодробно заболяване при първичен и вторичен сърфактант дефицит – РДС,

пневмония/сепсис и МАС. Според етиологията най-високи нужди са имали децата с паренхимно б.др. заболяване – РДС, МАС и пневмония/сепсис. (табл. 35)

Табл. 35. Приложение на сърфактант и средна доза според етиологията

| | Без сърфактант N= 18 | Със сърфактант N= 78 | Средна доза мг/кг |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| Пневмония/сепсис, n(%) | 5(14) | 33(86) | 131 |
| МАС, n(%) | 3(14) | 18 (86) | 138 |
| РДС, n(%) | 3(14) | 18 (86) | 143 |
| ВДХ/хипоплазия, n(%) | 4(50) | 4 (50) | 54 |
| Асфиксия, n(%) | 2(67) | 1 (33) | 30 |
| Идиопатична, n(%) | 1(25) | 3 (75) | 86 |
| Вродени причини, n(%) | | 1(100) | 250 |

Употребата на сърфактант е значимо различна при лекуваните с и без вазодилататор - 16 деца (64%), лекувани без вазодилататор, срещу 62 деца (87%) от лекуваните с вазодилататор са получили сърфактант ($p=0,010$). Броят на дозите сърфактант също е различен – 63% от лекуваните с вазодилататор са получили две и повече дози сърфактант срещу 16% от лекуваните без ($p<0,001$). (табл. 36) Общата приложена доза сърфактант е 146 ± 87 мг/кг при лекуваните и 65 ± 54 мг/кг при лекуваните без вазодилататор ($p<0,001$).

Табл. 36. Дози сърфактант според приложението на вазодилататор

| | Общо N=96 | Без вазодилататор N=25 | С вазодилататор N=71 | р |
|--------------------------------|--------------|------------------------------|----------------------------|------------------|
| Без, n (%) | 18 (19) | 9 (36) | 9 (13) | |
| Една доза, n (%) | 29 (30) | 12 (48) | 17 (24) | <0,001 |
| Две и повече дози, n(%) | 49 (51) | 4 (16) | 45 (63) | |

Корелационен анализ намира положителна зависимост на употребата на сърфактант с клинично определената тежест на ППАХН, но не и с ехокардиографски определената тежест на ППАХН. (табл. 37)

Табл. 37. Зависимост между употребата на сърфактант и тежестта на ППАХН, определена по клинични и ехокардиографски критерии

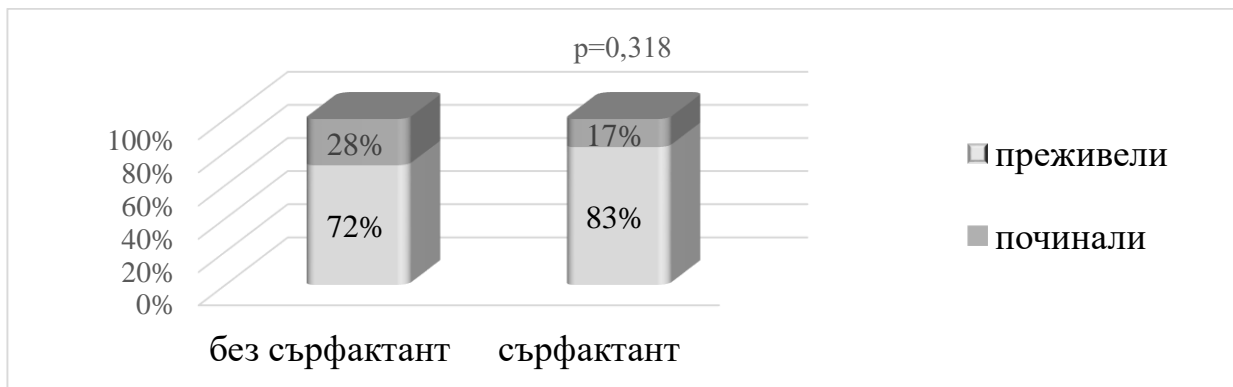
| Дози сърфактант | Тежест на ППАХН | |
|-----------------|-----------------|-------|
| | КСИ | ЕхоКГ |
| r | 0,465 | 0,159 |
| p | <0,001 | 0,152 |
| N | 91 | 83 |

Средната възраст на приложение на сърфактант е за лекуваните без вазодилататор е 12 ± 10 часа, а за лекуваните с вазодилататор – 15 ± 14 часа. ($p = 0,387$). По подпериоди не се намери разлика в честотата на употреба на сърфактант. (табл. 38) Не се установи значима разлика в преживяемостта между лекуваните със и без сърфактант. (фиг. 12)

Табл. 38. Употреба на сърфактант по периоди

| | Без | Сърфактант | p |
|-------------------------|--------|------------|-------|
| 2000-2008, n (%) | 8 (20) | 33 (80) | 0,689 |
| 2009-2017, n (%) | 9 (16) | 46 (84) | |

Фиг. 12. Преживяемост според приложението на сърфактант



5.3. Инотропна поддръжка

88 деца (92%) са получили инотропна поддръжка с Допамин или комбинация от Допамин/Добутамин. От лекуваните без вазодилатор инотропна поддръжка са получили 19 деца (76%), а от лекуваните с – 69 деца (97%), като разликата в честотата на употреба е значима ($p=0,001$) 77% от децата са лекувани само с Допамин. (табл. 39)

Табл. 39. Инотропна поддръжка според приложението на вазодилатор

| | Общо N=96 | Без вазодилатор N=25 | С вазодилатор N=71 | p |
|--------------------------|--------------|----------------------------|--------------------------|--------------|
| Без, n (%) | 8 (8) | 6 (24) | 2 (3) | |
| Допамин, n (%) | 74 (77) | 17 (68) | 57 (80) | 0,005 |
| Допамин/Добутамин, n (%) | 14 (15) | 2 (8) | 12 (17) | |

Няма разлика в преживяемостта сред лекуваните с и без инотропни медикаменти, както и в честотата на употреба по периоди.

5.4. Постнатални кортикостероиди

Постнатални кортикостероиди са получили 44 деца (47%) – 38 (55%) от тях са лекувани с вазодилатор и 6 (24%) са лекувани без вазодилатор ($p=0,013$).

Според етиологията най-често са прилагани постнатални КС при децата с пневмония/сепсис - 23 (61%), идиопатична ППАХН - 2 (50%), МАС - 10 (45%) и РДС - 9 (23%).

5.5. Диуретици

Диуретици са прилагани при 51 деца (53%) - 45 от лекуваните с вазодилатор (63%) и 6 (24%) от лекуваните без вазодилатор ($p=0,004$).

5.6. Вазодилаторно лечение

5.6.1. Вазодилаторно лечение с инхалаторен азотен оксид

Клиничен случай

Касае се за момче, родено по оперативен механизъм в 35г.с. поради СПОМ и предшестващо Цезарово сечение, няма КС профилактика. Детето е родено с Т 3000г, с дихателна недостатъчност от раждането. Преведено е на 3-часова възраст с цианоза, клинични белези за тежка дихателна недостатъчност – оценка по Силверман 10, ТсСатО₂ 66%. Интубирано е, започната е механична вентилация, инсуфлиран сърфактант в обща доза 240мг/кг за първите две денонощия, започнато антибиотично лечение и инфузия с Допамин в доза бмкг/кг/мин. От параклиничните изследвания е с данни за повишен С-реактивен протеин, левкоцитоза, тромбоцитопения, микробиологични проби от кръв и трахея – без растеж. Рентгенографията на белия дроб показва тежка степен на РДС. В първите две денонощия е с ТсСатО₂ 86-95%, нестабилна хемодинамика. На 36-часова възраст е проведена ЕхоКГ, която е с данни за тежка БХ, приложен е еднократно силденафил, след което от 48-я час е започнато лечение с инхалаторен азотен оксид в доза 20ppm при КСИ 14 и ТсСатО₂ 85%. Повишение на ТсСатО₂ над 92% е наблюдавано на 1-я час от лечението, понижение на КСИ – на 2-я час – 12,6. Лечението с инхалаторен азотен оксид е продължило 5 денонощия (120 часа), до намаляване на FiO₂ до 0,5 и нормализиране на показателите на КАС, като при спирането не е наблюдаван rebound-феномен. Детето е дезинтубирано на 15-дневна възраст, кислородотерапията е продължена до 30-дневна възраст, изписано в дома на 40-дневна възраст. Контролната ЕхоКГ е без данни за БХ. При краткосрочно проследяване (до 6 месеца) не се наблюдават отклонения в неврологичното развитие на детето.

5.6.2. Вазодилаторно лечение с магнезиев сулфат

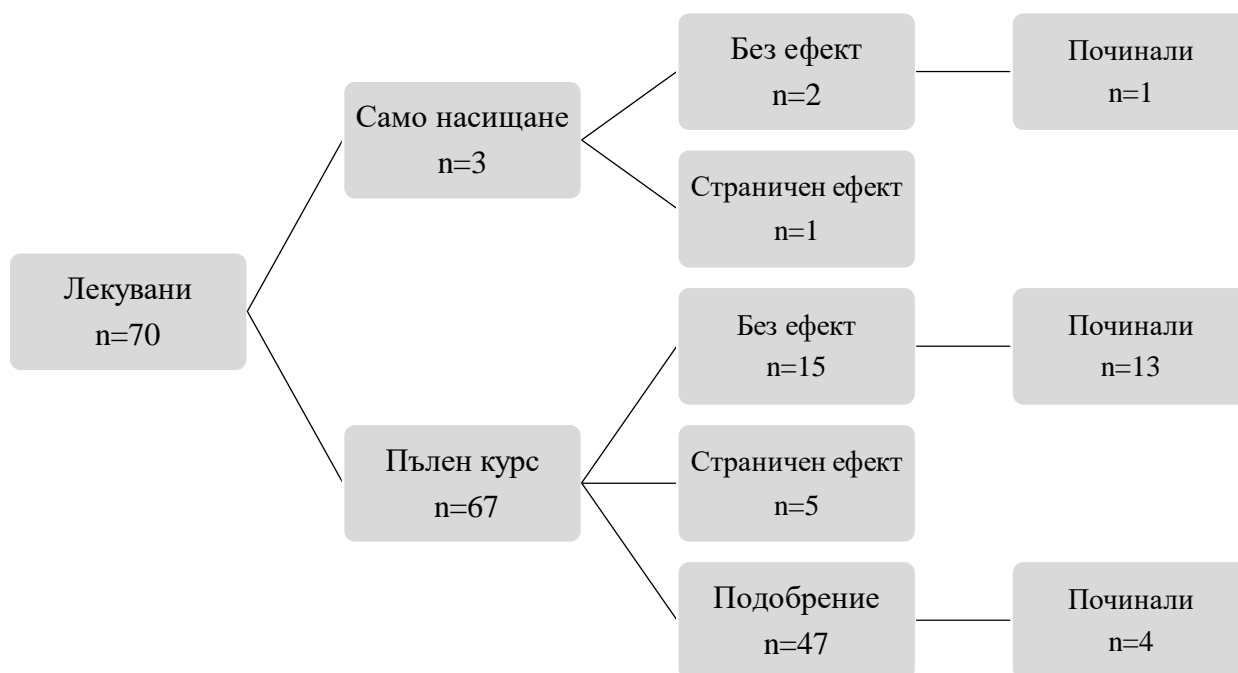
Проведено при 70 деца – 48 момчета (69%) и 22 момичета (31%) със средна г.в. 37,2±2,5 седмици (31-41) и средно тегло при раждане 2909±599г (1300-5090).

5.6.2.1. Начало и продължителност на лечението

Средната възраст на започване на лечението с магнезиев сулфат е $22,5 \pm 20$ часа, (1-118 часа). Средната продължителност е $49,3 \pm 35$ часа (1-168).

При 3 деца е приложена само насищаща доза – при едно с диагноза МАС са регистрирани брадикардия и артериална хипотония (без инотропна поддръжка), при други две не е наблюдаван начален ефект – едното дете е с диагноза РДС и г.в. 32 седмици, другото - с вроден дефект в синтезата на сърфактанта. При останалите 67 е приложена и последваща поддържаща доза. От децата, при които не е наблюдаван ефект са преживели две – едно с ВДХ е преведено за оперативно лечение и едно с диагноза МАС, при което лечението е приложено на възраст 5 дни. На фиг. 13 са отразени приложеното лечение и причините за спирането му.

Фиг. 13. Продължителност и причини за спиране на лечението с магнезиев сулфат



Продължителността на лечение е различна според етиологията, като най-дълго е лечението при децата с ВДХ, пневмония/сепсис и МАС. (фиг. 14)

Фиг. 14. Средна продължителност на лечението (часове) според етиологията

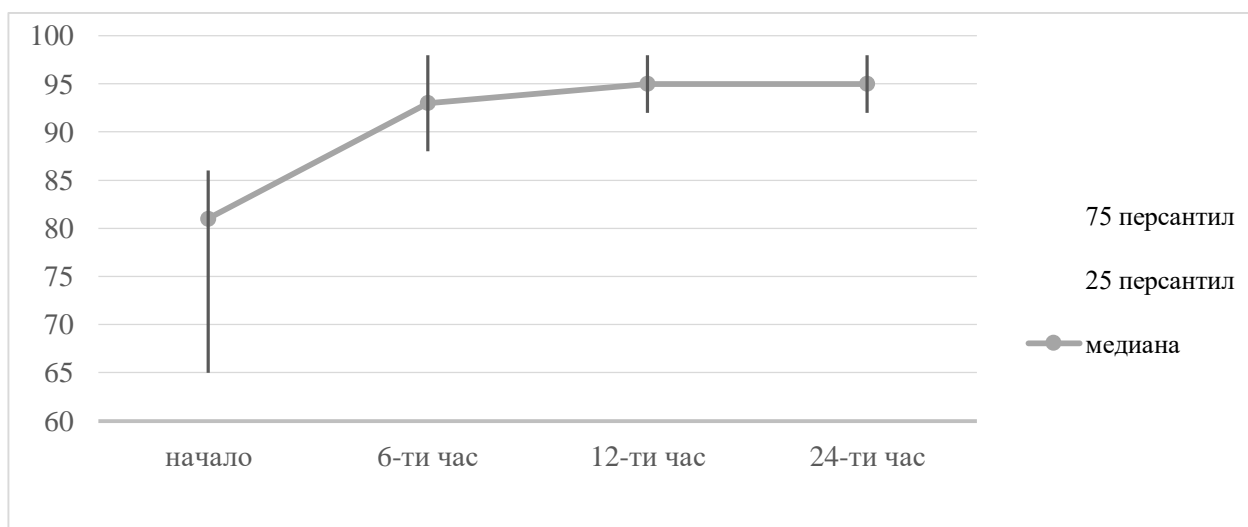


5.6.2.2. Промени в параметрите на оксигенация

ТсСагО₂

Значимо повишение на ТсСагО₂ се наблюдава на 6-я час от началото на лечението ($p=0,001$), като стойностите се задържат стабилни в следващите часове. (фиг. 15)

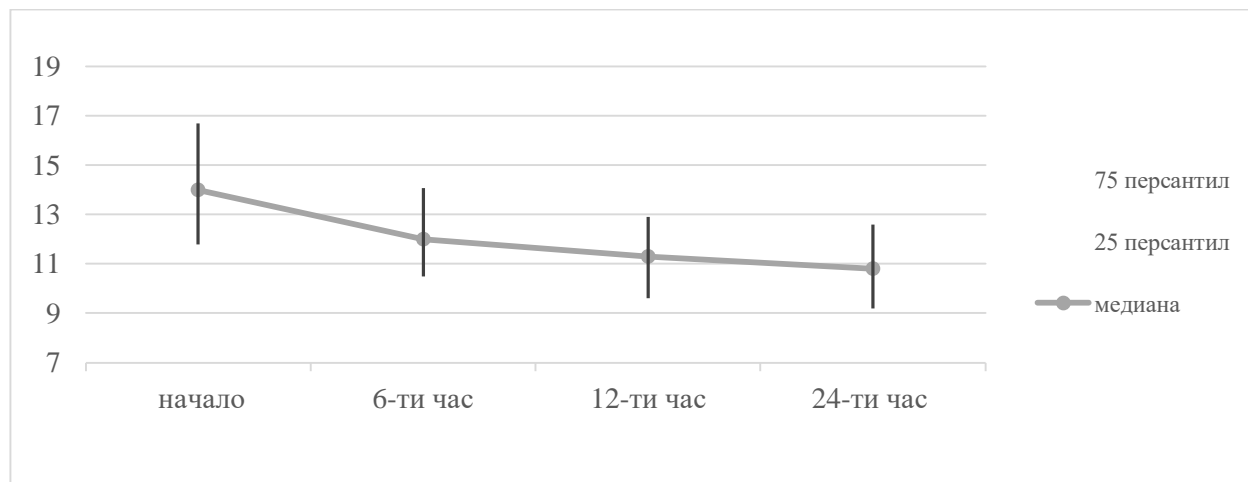
Фиг. 15. Динамика на стойностите на ТсСагО₂ след започване на лечение с магнезиев сулфат



КСИ

КСИ при започване на лечението е средно $16,2 \pm 8,1$, на 6-я час $12,7 \pm 4$ ($p=0,001$), на 12-я час $11,2 \pm 2,5$ ($p=0,036$ спрямо 6-я час) и на 24-я час $11,6 \pm 5,2$. (фиг. 16)

Фиг. 16. Динамика на стойностите на КСИ след започване на лечение с магнезиев сулфат

**5.6.2.3. Ефективност на лечението**

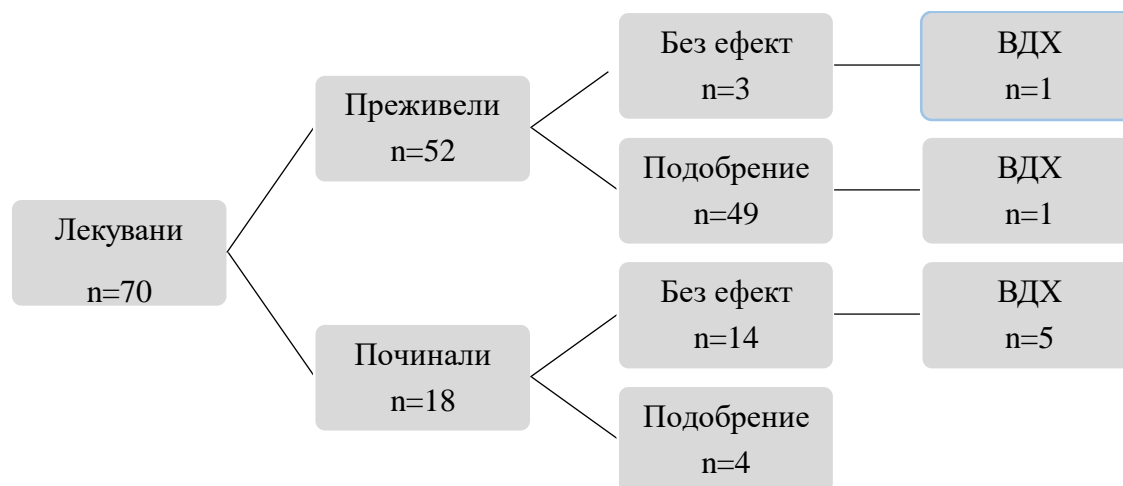
От 70 лекувани с магнезиев сулфат деца са преживели 52 (74%).

От 52 преживели деца при 3 (6%) не е наблюдавано клинично подобрение след приложение на магнезиев сулфат - при 1 дете с ВДХ, 1 недоносено дете, родено в 32 г.с. след непълен курс КС профилактика, с данни за тежък РДС и при 1 дете с мекониум-аспирационен синдром, при което лечение е приложено на 5-я постнатален ден.

В останалите 49 случая (94%) е наблюдаван положителен ефект от лечението, клинично оценен като повишение и стабилизиране на $TcSatO_2$, нормализиране показателите на КАС и редуция на параметрите на обдишване и ехокардиографски оценен като намаляла или липсваща ППАХН. По клинична преценка лечението е преустановено при 29 деца (59%), след ехокардиографско изследване при 14 деца (29%) и поради поява на странични ефекти лечението е спряно при 6 деца (12%).

От 18 починали деца при 4 (22%) е наблюдавано клинично подобрене на оксигенацията след започване на лечението с магнезиев сулфат. Останалите 14 (78%) са без промяна или с влошаване на оксигенацията, независимо от лечението. (фиг. 17)

Фиг. 17. Ефективност на лечението с магнезиев сулфат



Тези данни обуславят ефективност на лечението с магнезиев сулфат при 53 (76%) от лекуваните деца. При премахване на децата с ВДХ, ефективността на лечението достига 83% (52/63). Ефект от лечението е наблюдаван при 94% от преживелите деца и при 22% от починалите. (фиг. 17)

Потърсихме връзка на ефекта от лечението с етиологията и установихме наличие на значима положителна слабо изразена корелация. ($r=0.360$; $p=0.002$; $N=70$). Не се намери връзка на ефекта от лечение с тежестта на ППАХН.

5.6.2.4. Комбинация с други вазодилататори

- **Силденафил**

При 5 деца към лечението с магнезиев сулфат е добавен втори вазодилататор – силденафил. При 3 деца комбинираното лечение е довело до подобрене на оксигенацията, при 2 е без ефект. Странични ефекти не са наблюдавани.

- **Инхалаторен азотен оксид**

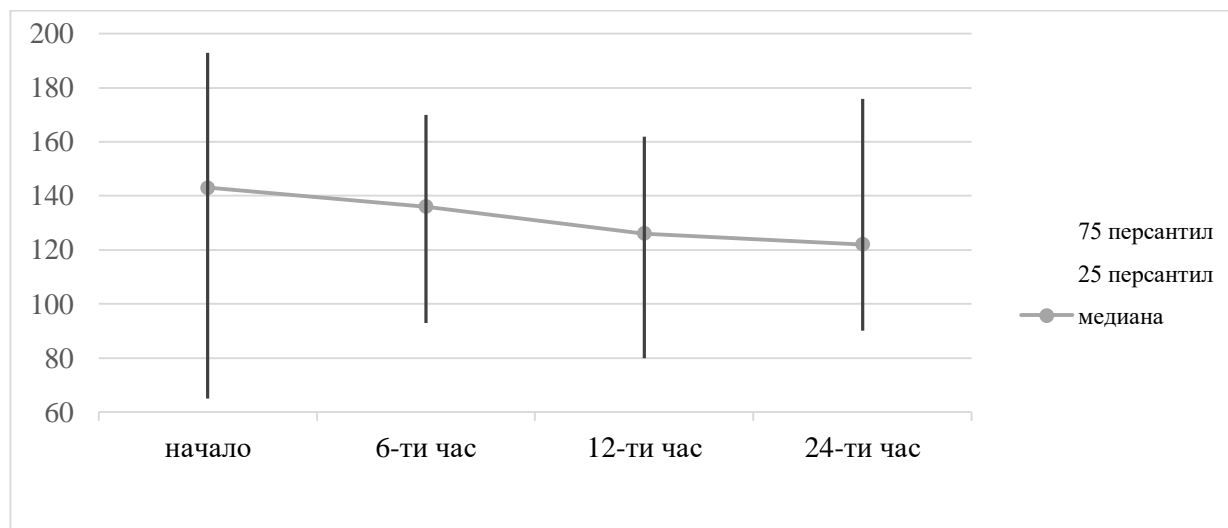
При едно дете с диагноза мекониум-аспирационен синдром към лечението с магнезиев сулфат на възраст е добавен инхалаторен азотен оксид. Лечението с магнезиев сулфат е продължило 10 часа, с инхалаторен азотен оксид 4 часа. Детето е починало, като не е отчетен ефект от вазодилаторната терапия.

5.6.2.5. Странични ефекти на лечението с магнезиев сулфат

- **Ефект на лечението с магнезиев сулфат върху сърдечната честота и артериалното налягане**

След започване на лечението с магнезиев сулфат се наблюдава значимо спадане на СЧ от средно 142 удара/минута при началото на лечението до средно 135 удара/минута на 6-я час ($p=0,001$), 127 удара/минута на 12-я час и 120 удара/минута на 24-я час. Тези средни стойности на СЧ остават в референтни стойности (фиг. 18) Поради брадикардия лечението е прекратено в 4 случая (6%).

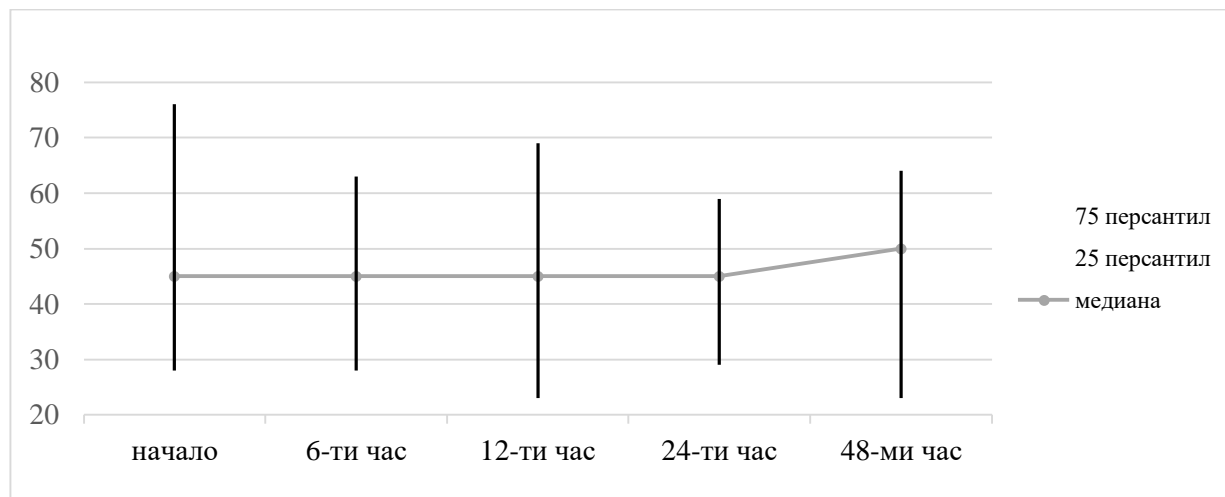
Фиг. 18. Динамика на сърдечната честота след началото на лечение с магнезиев сулфат



Средното артериално налягане не се променя значимо по време на лечението – от средно 45 mmHg при началото на лечението на 6-я час е средно 45 mmHg ($p=0,526$), на 12-я средно 45 mmHg, на 24-я средно 45 mmHg и на 48-я средно 47 mmHg. (фиг. 19) Артериална хипотония след започването на

лечението е регистрирана в 10 случая (14%), но лечението е спряно поради артериална хипотония в 2 случая (3%), като и в двата тя е комбинирана с брадикардия.

Фиг. 19. Динамика на средното артериално налягане след началото на лечение с магнезиев сулфат



- **Електролитни нарушения**

На табл. 40 са показани стойностите на натрий, калций и магнезий след започване на лечение с магнезиев сулфат.

Табл. 40 Стойности на серумните натрий, калций и магнезий след лечение с магнезиев сулфат

| | N | Mean | SD | Median | Min | Max |
|-------------------|----|------|------|--------|------|-------|
| Na, mmol/l | 57 | 134 | 8,7 | 133 | 100 | 159 |
| Ca, mmol/l | 60 | 2,21 | 0,55 | 2.15 | 1,43 | 3,68 |
| Mg, mmol/l | 33 | 5,8 | 3,4 | 5,6 | 1 | 16,66 |

Натрий

14 от децата (21%) имат стойности под 130 ммол/л при изследване след започване на лечението, 39 (68%) имат стойности в референтни граници, при

4 (6%) стойностите са над 145ммол/л. При 13 деца серумен Na не е изследван по технически причини.

Калций

19 (32%) деца имат стойности под 1,9ммол/л, при 14 (23%) е над 2,5ммол/л, при 27 (45%) е в референтни граници и при 10 не е изследван по технически причини.

Магнезий

При 6 деца стойностите на магнезий са определяни по качествен метод - резултат над 2,06 ммол/л, какъвто е използван в лабораторията през този период. При 31 деца не са определени стойности на магнезий (предимно по технически причини).

При 17 деца (52%) стойностите на Mg на 12-24-я час от началото на лечението са повишени над 5,5ммол/л (5,64-16,66ммол/л) – при 4 над 10ммол/л. При 11 (33%) те са под 3,5ммол/л, при 5 деца (15%) е в интервала 3,5-5,5ммол/л. След спиране на инфузията с магнезиев сулфат контролните нива на магнезий са под 1,8 ммол/л.

Потърсихме връзка между стойностите на серумния магнезий и стойностите на сърдечната честота и артериалното налягане. Значима, умерено изразена отрицателна корелация се установи само със стойностите на СЧ на 24-я час. Не се установи зависимост между артериалното налягане и нивата на серумния магнезий. (табл. 41)

Табл. 41. Зависимост между нивата на серумния магнезий и стойностите на СЧ и артериалното налягане на 6-ти, 12-ти и 24-ти час

| Mg | СЧ | | | АН | | |
|----------|--------|---------|---------|--------|---------|---------|
| | 6. час | 12. час | 24. час | 6. час | 12. час | 24. час |
| r | -0,188 | -0,278 | -0,443 | -0,141 | 0,027 | -0,088 |
| p | 0,303 | 0,124 | 0,011 | 0,456 | 0,646 | 0,497 |
| N | 32 | 32 | 32 | 30 | 30 | 30 |

Поради наличие на тежки електролитни нарушения лечението е спряно при 2 деца (3%).

Общо наблюдаваните странични ефекти, наложили прекратяване на лечението, са 6 (9%).

Сравнен по периоди, делът на лекуваните с магнезиев сулфат деца е леко намален. (табл. 42)

Табл. 42. Лечение с магнезиев сулфат по периоди

| | Без MgSO ₄ | MgSO ₄ | p |
|-------------------------|-----------------------|-------------------|-------|
| 2000-2008, n (%) | 7 (17) | 34 (83) | 0,103 |
| 2009-2017, n (%) | 19 (33) | 36 (67) | |

6. Усложнения, съпътстващи ППАХН

Пневмоторакс/пневмомедиастинум е наблюдаван при 12 деца (13%), остро бъбречно увреждане при 16 деца (17%), ИВК при 5 (5%). Значима разлика в усложненията между лекуваните без и с вазодилатор се установи само за остроото бъбречно увреждане. (табл. 43)

Табл. 43. Усложнения, съпътстващи ППАХН

| | Общо N=96 | Без вазодилатор N=25 | С вазодилатор N=71 | p |
|----------------------------|--------------|----------------------------|--------------------------|--------------|
| Пневмоторакс, n (%) | 12 (13) | 1 (4) | 11 (16) | 0,168 |
| ИВК, n (%) | 5 (5) | 1 (4) | 4 (6) | 1 |
| ОБУ, n (%) | 16 (17) | 0 | 16 (23) | 0,019 |

Тъй като ОБУ не е регистрирано при нито едно дете от лекуваните без вазодилатор, потърсихме зависимост между нивата на магнезий и наличието на остро бъбречно увреждане, като такава не се установи. Не се установи и

връзка със стойностите на артериалното налягане. Намери се обаче значима положителна слабо изразена корелация на ОБУ с тежестта на ППАХН.

Табл. 44. Зависимост между наличието на ОБУ и нивата на Mg и стойностите на АН

| ОБУ | r | p | N |
|----------------------|--------|-------|----|
| Mg | 0,27 | 0,833 | 33 |
| АН 6. час | -0,002 | 0,985 | 61 |
| АН 12. час | -0,087 | 0,512 | 59 |
| Тежест ППАХН (ЕхоКГ) | 0,346 | 0,001 | 82 |

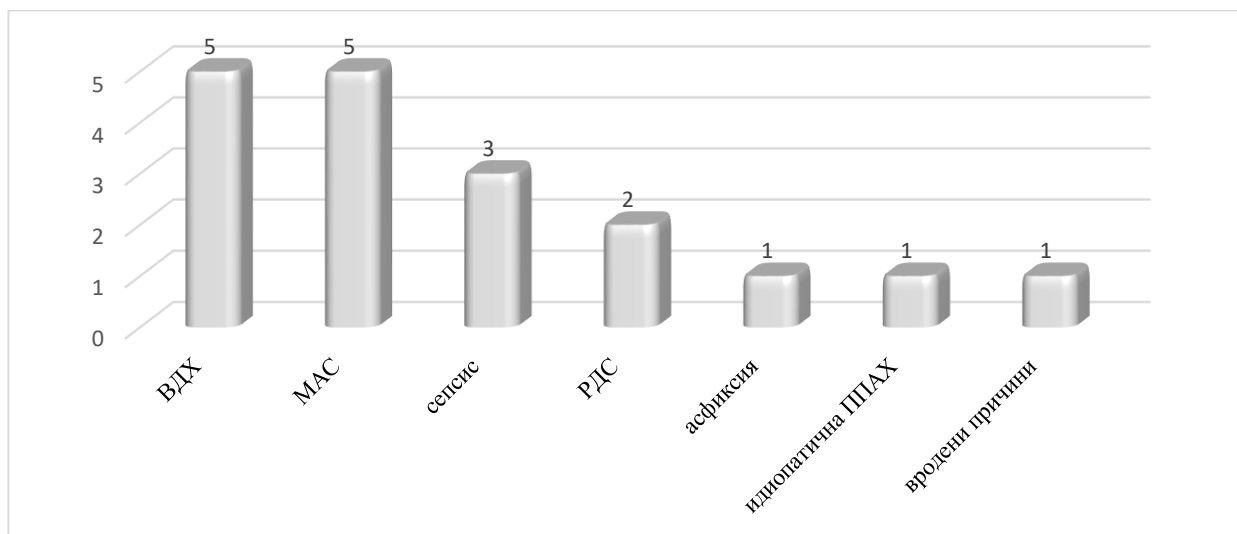
Сред децата с ОБУ олигурия (под 1мл/кг/час) е представена при 9 деца (56%) и всички те са починали. Употребата на диуретици е по-честа сред децата с ОБУ – 14 (88%) срещу 35 (45%) сред децата без и сравнителният анализ установява, че разликата е значима ($p=0,002$).

7. Леталитет

Починали са 18 деца (19%) - 12 момчета (67%) и 6 момичета (33%). Всички починали са получавали вазодилататорно лечение.

7.1. Характеристика на починалите

Момчетата са със значимо по-ниско средно тегло при раждане от момичетата – 2743 ± 428 г срещу 3305 ± 461 г, ($p=0,02$). Подобна разлика се наблюдава и в гестационната възраст – починалите момчета са със средна г.в. $36,7\pm 2,38$ срещу $39,5\pm 2,34$ за момичетата, ($p=0,03$). Етиологията на ППАХН сред починалите деца е отразена на фиг. 20

Фиг. 20. Етиология на ППАХ при починалите деца

Пет от децата (28%) имат вродена диафрагмална херния – 3 момчета и 2 момичета. При 2 деца ВДХ е в дясно, при 3 – в ляво. Всички деца са постъпили с декомпенсирана респираторна/смесена ацидоза и независимо от прилаганото лечение не е настъпило подобрене на кръвните газове. При започване на лечението с магнезиев сулфат децата имат среден КСИ 20,4. 4 деца имат тежка степен на ППАХН според ехокардиографските критерии, петото е лекувано по клинични индикации. Всички деца са лекувани с високочестотен режим на обдишване, сърфактант е прилаган при две от децата. Три деца имат критерии за ОБУ – олигурия и/или повишени стойности на креатинин, при едно от децата на аутопсия е установена агенезия на единия бъбрек и реномегалия на другия. Причина за смъртта е тежка белодробна хипоплазия, потвърдена оперативно при 1 дете и на обдукция при останалите 4.

Пет от починалите деца развиват ППАХН на базата на мекониум-аспирационен синдром – 2 момичета и 3 момчета. И 5-те деца имат ниска оценка по Апгар на 1-ва и 5-та минута, като 4 имат оценка под 3 на 5-та мин. При началото на лечението с магнезиев сулфат имат среден КСИ 18,2. Ехокардиографски 4 от децата имат тежка БХ, при петото дете БХ е умерена, но има данни за ЛК дисфункция. 2 деца са лекувани с високочестотна

вентилация, 4 със сърфактант. При едно от децата е прилаган и инхалаторен азотен оксид, а при едно – и силденафил. При 3 деца се наблюдава артериална хипотония, при три от децата има данни за остро бъбречно увреждане, при едно данни за пневмомедиастинум. В 4 от случаите причината за смъртта е МАС (потвърдена с обдукция при 2), в петия случай - тежка ХИЕ, която е причина за смъртта на 13-дневна възраст (потвърдена с обдукция).

3 от починалите деца имат сепсис като причина за ППАХН. Децата са 2 момичета и 1 момче, имат анамнестични данни за бактериална инфекция при майката. Два случая са доказани етиологично - в-хемолитичен стрептокок и *K. pneumoniae*. Лечението с магнезиев сулфат е започнато при среден КСИ 19,2, всички деца имат декомпенсирана ацидоза при постъпването, която персистира до края. Ехокардиографски всички имат тежка ППАХН. 1 дете е лекувано с високочестотна вентилация, при всички е приложен многократно сърфактант. Едно дете е лекувано и със силденафил. Две от децата са имали тежка артериална хипотония. Причината за смъртта е тежък РДС при 2 деца и мозъчен кръвоизлив при 1 (потвърдени с аутопсия).

Едно дете има клиника на ППАХН в резултат на остра тежка асфиксия при раждането в резултат на тотално отлепена плацента. Детето е родено в 36г.с. по оперативен механизъм, оценка по Апгар 5-та мин 1, с декомпенсирана метаболитна ацидоза при постъпването и през първите три денонощия, клинична картина на тежка ХИЕ - гърчов синдром, нарушено съзнание, арефлексия. Лечение с магнезиев сулфат е започнато на 26-часова възраст при КСИ 10,3, ТсСатО₂ 77%, като след 6-я час от лечението е с трайно стабилизирана ТсСатО₂. Има данни за остро бъбречно увреждане, ехографски данни за надбъбречен и за мозъчен кръвоизлив. Починало на 4-дневна възраст поради полиорганна недостатъчност, аутопсия не е провеждана.

Две деца развиват ППАХН на базата на РДС. Родени по оперативен механизъм, в 36 г.с., момчета, едното постъпва с пневмоторакс. Потвърдена ехокардиографски ППАХН и в двата случая. Сърфактант е приложен и при

двете деца, едното е лекувано с конвенционална вентилация, другото с високочестотна и силденафил. Причината за смъртта е ППАХН (доказана с аутопсия при единия случай).

Идиопатична ППАХН е наблюдавана при доносено дете с данни за тежка ИУР (тегло - 2320г, което отговаря на 1-ви персантил за възрастта) и тежка хемолитична анемия. ЕхоКГ е с данни за екстреман вариант на ППАХН. Рентгенография на белия дроб е без изменения в паренхима. Преживяло е 1 денонощие. Причината за смъртта са множествени субарахноидални кръвоизливи, мозъчен парацеребеларен кръвоизлив и вклиняване на понс церебри и малкомозъчните тонзили (установена с аутопсия).

В един от случаите анамнестични, клинични и лабораторни данни дават основание да се приеме диагноза вроден дефект в синтеза на сърфактанта. Аутопсия не е провеждана.

От описаните 18 деца при 9 (50%) причината за смъртта е свързана с ППАХН, при 5 (28%) с ВДХ, при 2 (11%) с асфиксия и свързани с нея органични увреждания и при 2 (11%) с мозъчни кръвоизливи.

Наблюдаваната смъртност е 19% за цялата група и 26% за лекуваните с вазодилататор. Свързаната с ППАХН смъртност е 10% (9/89) за цялата група и 14% за децата, лекувани с вазодилататор (9/64) (при калкулирането са изключени децата с ВДХ). От 7 деца с диагноза ВДХ са починали 5 (71%).

7.2. Фактори, асоциирани с преживяемост

При сравнителен анализ на някои фактори, свързани с протичането и изхода на заболяването, се установява, че значима разлика между преживелите и починалите деца има в типа етиология, в клинично и ехокардиографски определената тежест на ППАХН, както и в наличието или липсата на бъбречно увреждане. (табл. 45)

Табл. 45. Фактори, асоциирани с преживяемостта

| | Преживели N=78 | Починали N=18 | p |
|--|-------------------|------------------|------------------|
| Тип етиология | | | |
| -маладаптация, n (%) | 72 (92) | 11 (61) | 0,002 |
| -идиопатична/б.др. хипоплазия, n (%) | 6 (8) | 7 (39) | |
| Тежка ППАХН (ЕхоКГ), n (%) | 32 (48) | 15 (94) | 0,001 |
| КСИ | 12,6±6,3 | 17,3±11 | 0,016 |
| Ацидоза, n (%) | 52 (67) | 16 (89) | 0,063 |
| Тип вентилация | | | |
| -конвенционална, n (%) | 58 (85) | 10 (15) | 0,114 |
| -високочестотна, n (%) | 20 (71) | 8 (29) | |
| Сърфактант, n (%) | 66 (83) | 13 (72) | 0,301 |
| Инотропна поддръжка | | | |
| Допамин, n (%) | 59 (77) | 14 (78) | 0,643 |
| Допамин/Добутамин, n (%) | 11 (14) | 3 (16) | |
| Остро бъбречно увреждане, n (%) | 4 (5) | 12 (67) | <0,001 |
| Пневмоторакс, n (%) | 10 (13) | 2 (11) | 0,844 |

Мултивариантен логистичен модел намира значима асоциация между етиологичния тип (вродено заболяване на белия дроб) и наличието на ОБУ с леталния изход, но не и с тежестта на ППАХН, дефинирана според клинични и ехокардиографски критерии. (табл. 46)

Табл. 46. Рискови фактори за летален изход

| | OR | CI |
|---|-------|-------------|
| Вродено заболяване на белия дроб | 29,44 | 2,61-332,43 |
| Тежка ППАХН (ЕхоКГ) | 3,22 | 0,24-42,88 |
| Тежка ППАХН (КСИ) | 2,24 | 0,30-17,02 |
| Остро бъбречно увреждане | 38,56 | 4,90-303 |

VI. РЕЗУЛТАТИ БЕЛОДРОБНА ХИПЕРТОНИЯ, АСОЦИИРАНА С БПД

1. Демографска характеристика на групата

Изследваната група включва 68 деца - 42 момчета (62%) и 26 момичета (38%) със средна гестационна възраст на децата в групата е $27,7 \pm 2,2$ (24-32) седмици и средно тегло при раждане е 1009 ± 299 г (600-1900).

Малки за гестационната възраст са 13 деца (19%), от които 9 (69%) момчета и 4 (21%) момичета.

1.1. Сравнителен анализ на демографските показатели между децата без и децата с БХ

Децата без БХ са 45 (66%). Средното тегло при раждане на групата е 1071 ± 299 г, средна г.в. $27,8 \pm 2,3$ седмици. Малки за г.в. са 6 деца (13%). 23 (51%) от децата са момчета.

Децата с БХ са 23 (34%). Средното тегло при раждането е 888 ± 266 г и средната г.в. е $27,4 \pm 2,2$ седмици. Малки за г.в. са 8 деца (33%). Преобладават момчетата – 20 (83%). (табл. 47)

Табл. 47. Сравнение на демографските показатели на групите без и с БХ при БПД

| | Без БХ N= 45 | БХ N=23 | p |
|----------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------|
| Тегло при раждане, g | 1071 ± 299 (600-1900) | 888 ± 266 (650-1680) | 0,016 |
| Г.В., седмици | $27,8 \pm 2,3$ (24-32) | 27,4 (24-32) | 0,477 |
| Момчета, n (%) | 23 (51) | 19 (83) | 0,011 |
| SGA, n (%) | 6 (13) | 7 (30) | 0,087 |

Сравнителният анализ между групите с и без БХ установява преобладаваща екстремно ниска г.в. в двете групи. Децата с БХ имат значимо

по-ниско тегло при раждането ($p=0,016$). В групата с БХ децата с ниско за г.в. тегло са повече, но незначимо, и преобладава мъжкият пол ($p=0,011$).

2. Характеристика на бременността и раждането

Три от бременностите (4%) са протекли нормално до момента на раждането, за 5 (7%) няма данни за протичането, останалите бременности – 61 (88%) са съпроводени с патология. При 23 (34%) се съобщава за инфекциозна патология – вирусна или бактериална инфекция към момента на раждането, 14 (20%) от бременностите са многоплодни, преекламписия има при 11(16%) бременности, СПОМ над 18 часа при 16 (24%), за олигохидрамнион се съобщава при 4 бременности (6%). (табл. 48)

Табл. 48. Характеристика на бременностите

| Бременност | n (%) |
|------------------------|---------|
| Нормална, n (%) | 3 (4) |
| Непроследявана, n (%) | 5 (7) |
| Патологична, n (%) | 60 (88) |
| Инфекция, n (%) | 23 (34) |
| Многоплодна, n (%) | 14 (21) |
| Прееклампсия, n (%) | 11 (16) |
| СПОМ, n (%) | 16 (24) |
| Олигохидрамнион, n (%) | 4 (6) |

С Цезарово сечение са завършили 40 (59%) от бременностите, а пълен курс КС профилактика има при 26 (38%) от тях. По-голяма част от децата – 45 (66%) имат ниска оценка по Апгар - ≤ 4 на 5-та минута.

2.1. Сравнителен анализ на протичането на бременността и раждането при децата без и децата с БХ

При сравнителен анализ на факторите, свързани с протичане на бременността и раждането, се установява разлика само в честотата на

инфекция при майката, като тя е двойно по-висока при децата с БХ ($p=0,031$)
 За двете групи е характерна ниска честота на употреба на антенатални кортикостероиди и висока честота на оперативно родоразрешение, както и висок процент на деца с ниска оценка по Апгар на 5-та минута. (табл. 49)

Табл. 49. Сравнение на честотата на пренаталните фактори между децата без и с БХ

| | Без БХ N= 45 | БХ N=23 | p |
|--|-----------------|------------|--------------|
| Инфекции, n (%) | 11 (24) | 12 (52) | 0,031 |
| Многоплодна бременност, n (%) | 12 (27) | 2 (9) | 0,120 |
| Прееклампсия, n (%) | 6 (13) | 5 (22) | 0,489 |
| СПОМ, n (%) | 12 (27) | 4 (17) | 0,548 |
| Олигохидрамнион, n (%) | 3 (7) | 1 (4) | 0,633 |
| КС профилактика, n (%) | 19 (43) | 7 (32) | 0,432 |
| Цезарово сечение, n (%) | 29 (64) | 11 (50) | 0,297 |
| Апгар ≤ 4 5мин, n (%) | 28 (62) | 17 (74) | 0,375 |

3. Характеристика на клиничното протичане

Всички деца в групата са имали РДС след раждането. 67 (99%) са лекувани с механична вентилация след раждането, едно само с кислородотерапия. 64 от децата (93%) са получили сърфактант след раждането в средна доза 176 ± 85 мг/кг. Продължителността на механична вентилация е средно 47 дни (5-164), на кислородотерапия – 86 дни (30-264).

Тежка БПД имат 42 (61%) от децата, умерена имат 17 деца (25%) и лека имат 10 деца (14%). Интерстициален емфизем на рентгенографиите на бял дроб имат 27 /40%/ от децата. Постнатални кортикостероиди са прилагани при 39 деца (57%).

ПАК, налагащ лечение, е установен при 20 деца (20%). Поне един епизод на сепсис е регистриран при 32 деца (47%). Ретинопатия над трета степен имат 16 деца (23%). ИВК Шст/ПВЛ имат 14 деца (20%).

При изписването се наблюдава постнатално изоставане в растежа – среден z-score - 3,2. Починали са 8 деца (12%).

3.1. Сравнителен анализ на клиничното протичане между децата без и с БХ

Сравнителен анализ не намери разлика в клиничното протичане на РДС, преценено според дозата на приложения сърфактант, както и кислородните концентрации на 1-я и 7-я ден, между децата без и с БХ. Значима разлика обаче се установи в дозата на приложения сърфактант и в кислородните концентрации на 7-я ден между децата с лека/умерена и с тежка БПД. (табл. 50)

Табл. 50. Анализ на клиничното протичане на РДС спрямо тежестта на БПД и наличието на БХ

| | Лека/умерена БПД N=26 | Тежка БПД N=42 | р | Без БХ N=45 | БХ N=23 | р |
|------------------------|-----------------------------|----------------------|--------------|----------------|------------|-------|
| Доза сърфактант, мг/кг | 153 | 195 | 0,037 | 171 | 191 | 0,401 |
| FiO2 1. ден | 0,75 | 0,68 | 0,360 | 0,69 | 0,73 | 0,621 |
| FiO2 7. ден | 0,33 | 0,42 | 0,038 | 0,38 | 0,40 | 0,870 |

От децата с БХ 20 (87%) имат тежка степен БПД, а от децата без БХ – 22 (49%). Сравнителният анализ показва значима разлика между двете групи ($p=0,003$). Рентгенографски промени, изразяващи се в интерстициален емфизем, имат 17 от децата с БХ (77%) срещу 9 (21%) от децата без БХ ($p<0,001$) Постанатални КС са прилагани при 18 деца (78%) с БХ и при 20 деца (44%) без БХ, като разликата отново е значима ($p<0,001$). Продължителността на механична вентилация при децата с БХ е средно 81 дни

срещу 33 при децата без БХ ($p<0,001$), средната продължителност на кислородотерапия е 130 дни при БХ срещу 69 при децата без БХ ($p<0,001$). (табл. 51)

Табл. 51. Анализ на клиничния ход при децата без и с БХ

| | Без БХ N= 45 | БХ N=23 | p |
|--------------------------------------|-----------------|------------|------------------|
| Механична вентилация, дни±SD | 33±22 | 81±37 | <0,001 |
| Кислородотерапия, дни±SD | 69±27 | 130±63 | <0,001 |
| Тежка БПД, n (%) | 22 (49) | 20 (87) | 0,003 |
| Постнатални стероиди, n (%) | 20 (44) | 18 (78) | 0,010 |
| Интерстициален емфизем, n (%) | 9 (21) | 17 (77) | <0,001 |
| Среден престой, дни±SD | 75±28 | 129±62 | <0,001 |

По отношение на съпътстващата патология, ПАК, изискващ лечение, се наблюдава при 27% от децата без БХ и при 35% от децата с БХ. Честотата на РОП е 22% в групата без БХ и 26% в групата с БХ. ИВК Шст/ПВЛ се наблюдават при 24% от децата без БХ и при 13% от децата с БХ. Поне един епизод на сепсис е установен при 40% от децата без БХ и при 61% от децата с БХ. (табл. 52)

Сравнителният анализ не установява значима разлика в честотата на описаната съпровождаща патология.

Децата без и децата с БХ обаче имат различно постнатално изоставане в растежа – z-score при изписването -2,8 за децата без и -4,8 за децата с БХ, като разликата е сигнификантна ($p<0,001$). Смъртността също е значимо различна между двете групи – 1 починало дете (2%) с късен неонатален сепсис в групата на децата без БХ и 7 починали (30%) от децата с БХ. ($p=0,002$). (табл. 52)

Табл. 52 Анализ на съпътстващата патология и наличието на БХ при БПД

| | Без БХ N= 45 | БХ N=23 | р |
|---------------------|-----------------|------------|--------------|
| ПАК, лекуван, n (%) | 12 (27) | 8 (35) | 0,577 |
| ROP, n (%) | 10 (22) | 6 (26) | 0,768 |
| ИВК Шст/ПВЛ, n (%) | 11 (24) | 3 (13) | 0,352 |
| Сепсис, n (%) | 18 (40) | 14 (61) | 0,128 |
| z-score±SD | -2,8±1,5 | -4,8±2,6 | <0,001 |
| Смъртност, n (%) | 1 (2) | 7 (30) | 0,002 |

4. Рискови фактори за развитие на БХ, асоциирана с БПД

Множествен регресионен анализ установи асоциация на БХ с продължителността на механична вентилация, тежестта на постнатално растежно изоставане и с тежестта на БПД. (табл. 53)

Табл. 53. Рискови фактори за развитие на БХ

| | OR | CI | р |
|-------------------------|-------|--------------|--------------|
| Механична вентилация | 1,078 | 1,028-1,131 | 0,002 |
| z-score при изписването | 0,929 | 0,557-1,550 | 0,777 |
| Тежка БПД | 5,904 | 0,541-64,414 | 0,145 |
| Инфекция на майката | 0,209 | 0,039-1,130 | 0,069 |
| Пол (ж) | 0,260 | 0,045-1,499 | 0,132 |

5. Белодробна хипертония

Белодробната хипертония е диагностицирана на средна възраст от 75 постнатални дни (10-216). При 8 деца тя е установена при ранно ехокардиографско изследване (10-20 дни след раждането) на средна възраст от 12 дни и при 17 при изследване, проведено около 36 г.с. на средна възраст от 97 дни (28-216). Две деца имат БХ и при двете изследвания.

9 от децата са с тегло при раждане под 25-я персантил. Тяхната средна г.в. е 29,2 седмици. Останалите 14 деца имат тегло при раждане над 25-я персантил и г.в. от 26,6 седмици.

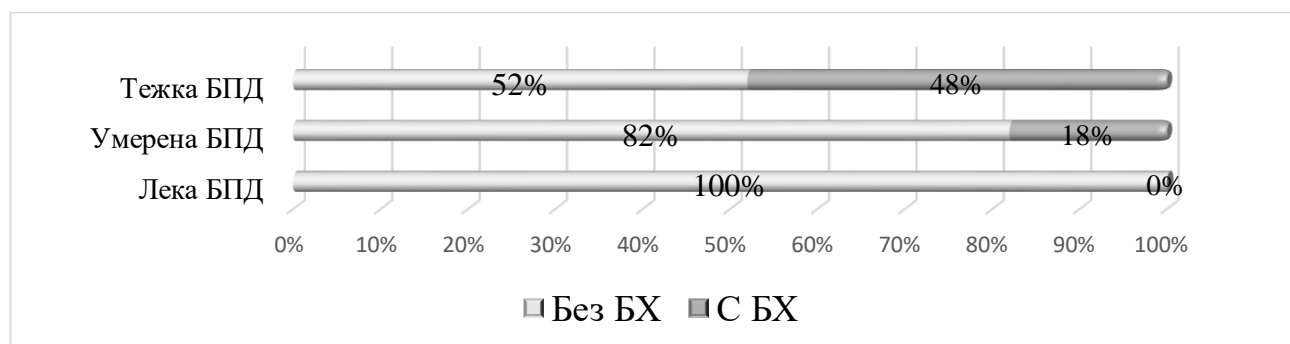
Според ехокардиографски критерии тежестта на БХ е предимно лека/умерена при ранното изследване и лека/умерена във всички случаи при късното ехокардиографско изследване. (табл. 54)

Табл. 54. Тежест на БХ и наличие на съпътстващи кардиоваскуларни аномалии

| | Ранно изследване N=8 | Късно изследване N=17 |
|--|----------------------------|-----------------------------|
| Лека/умерена, n | 6 | 17 |
| Тежка, n | 2 | 0 |
| Съпътстващи кардиоваскуларни аномалии, n (%) | 5 (56) | 6 (35) |

Белодробната хипертония се наблюдава главно сред деца с тежка БПД – в проследяваната група 42 деца (62%) имат тежка БПД и от тях 20 (48 %) имат БХ срещу 3 деца (18%) с БХ от 17 (25%) с умерена БПД и нито едно дете с БХ сред 9 деца (13%) с лека БПД. (фиг. 21)

Фиг. 21. Относителен дял на БХ според тежестта на БПД



5.1. Ранно ехокардиографско изследване

43 деца имат ехокардиографско изследване между 10-ти-20-ти ден, означено като ранно изследване. Те са със средно тегло 1036 ± 298 г, средна възраст $28 \pm 2,2$ седмици. 24 от децата (56%) са момчета, 19 (44%) са момичета. На 36-та седмица ПМВ 26 от децата (61%) са с тежка БПД, 12 (28%) са с умерена БПД и 5 (12%) са с лека БПД.

Табл. 55. Сравнение на клиничните характеристики на децата според наличието на БХ при ранно ехокардиографско изследване

| | Без БХ N=35 | БХ N=8 | p |
|------------------------------|-----------------|----------------|--------------|
| Г.в., седмици \pm SD | 28 \pm 2,3 | 26,9 \pm 1,6 | 0,142 |
| Тегло, г \pm SD | 1094 \pm 298 | 782 \pm 110 | 0,006 |
| Момчета, n (%) | 18 (51) | 6 (75) | 0,270 |
| SGA, n (%) | 6 (17) | 2 (25) | 0,629 |
| МВ, дни | 42 \pm 29 | 64 \pm 44 | 0,093 |
| Кислородотерапия, дни | 77 \pm 37 | 98 \pm 69 | 0,747 |
| Тежка БПД, n (%) | 21(60) | 5 (63) | 1,0 |
| ПАК, n (%) | 12 (34) | 6 (75) | 0,052 |
| ROP, n (%) | 6 (17) | 3 (38) | 0,332 |
| ИВК, n (%) | 5 (14) | 0 | 0,565 |
| Сепсис, n (%) | 15 (43) | 2 (25) | 0,446 |
| Среден престой, дни \pm SD | 83 \pm 37 | 101 \pm 69 | 0,314 |
| z-score \pm SD | -3,17 \pm 1,7 | -3,3 \pm 3 | 0,845 |
| Смъртност, n (%) | 4 (11) | 0 | 1,0 |
| Късна БХ, n (%) | 5 (42) | 2(40) | 1,0 |

5.1.1. Сравнителен анализ на децата без и с БХ при ранно ехокардиографско изследване

При сравняване на децата без и с БХ при ранното ЕхоКГ изследване (10-20-ти ден) не се намира значима разлика в теглото при раждане и в гестационната възраст. Не се установи и разлика в продължителността на механична вентилация и кислородотерапия между двете групи, както и в тежестта на БПД и съпътстващата патология. Късна БХ се установява при 5 деца (14%) от групата без БХ при ранното ЕхоКГ изследване и при 2 (25%) от децата с БХ. Нито едно от децата с ранна БХ не е починало. От децата без БХ са починали 4 – 3 имат късна БХ и 1 е починало поради късен неонатален сепсис на възраст 47 дни (37 седмица ПМВ). (табл. 55)

5.2. Късно ехокардиографско изследване

При изследваните след 34 г.с. 42 деца средната г.в. е $27,5 \pm 2,4$ седмици, средно $T 940 \pm 267$ г, от тях 13 (31%) са момичета, 29 (69%) са момчета. 29 деца (69%) имат тежка БПД, 8 деца (19%) имат умерена, 5 деца (12%) лека.

5.2.1. Сравнителен анализ на децата без и с БХ при късно ехокардиографско изследване

Сравнението между групите с и без БХ при ЕхоКГ изследване около 36 седмица установява сигнификантно по-голяма средна продължителност на механична вентилация и кислородотерапия при децата с БХ ($p < 0,001$) и за двата критерия. Наблюдава се значимо по-висок процент тежка БПД в групата с БХ – 100% срещу 48% за децата без БХ ($p < 0,001$). Разликата в съпътстващата патология е незначима. Смъртността в групата с БХ значимо по-висока от тази при децата без БХ - 7 деца (40%) срещу 1 (4%) в групата без БХ – ($p = 0,007$). (табл. 56)

Табл. 56. Сравнение на клиничните характеристики на децата според наличието на БХ при късно ехокардиографско изследване

| | Без БХ N=41 | БХ N=17 | p |
|--------------------------|----------------|------------|------------------|
| Г.в, седмици±SD | 27,6±2,5 | 27,5±2,2 | 0,906 |
| Тегло, г±SD | 975±277 | 888±250 | 0,306 |
| Момчета, n (%) | 14 (56%) | 15 (88) | 0,041 |
| SGA, n (%) | 8 (32) | 7 (41) | 0,744 |
| МВ, дни±SD | 34±24 | 95±40 | <0,001 |
| Кислородотерапия, дни±SD | 72±30 | 137±69 | <0,001 |
| Тежка БПД, n (%) | 12 (48) | 17 (100) | 0,002 |
| ПАК, n (%) | 8 (32) | 4 (24) | 0,731 |
| ROP, n (%) | 7 (28) | 4 (24) | 1,000 |
| ИВК, n (%) | 6 (24) | 3 (18) | 0,716 |
| Сепсис, n (%) | 8 (32) | 13 (77) | 0,011 |
| Среден престой, дни±SD | 75±33 | 150±56 | <0,001 |
| z-score±SD | -2,99±1,5 | -5,35±2,6 | 0,001 |
| Смъртност, n (%) | 1 (4) | 7 (41) | 0,004 |

5.3. Смъртност

За цялата група се отчита 12% смъртност – 8 деца. В групата без БХ има починало едно дете поради късен неонатален сепсис. Останалите 7 деца са с БХ, като при всички причина за смъртта е тежка БПД, в един случай съпроводена с менингоенцефалит.

6. Лечение на белодробната хипертония

БХ при всички деца е лекувана с кислородотерапия, 9 от децата са лекувани с белодробен вазодилататор – силденафил и инхалаторен азотен

оксид. (табл. 57) При 12 от децата е прилагано и лечение за сърдечна недостатъчност, включващо диуретик и АСЕ-инхибитор.

Табл. 57. Лечение на БХ

| | Общо | Ранна БХ | Късна БХ |
|-------------------------------------|------|----------|----------|
| Кислород, n | 23 | 8 | 17 |
| Кислород + силденафил, n | 7 | 0 | 7 |
| Кислород + силденафил+iNO, n | 2 | 0 | 2 |

6.1. Медикаментозно лечение

6.1.1. Силденафил

Лечение със силденафил е провеждано при 9 деца с късна БХ. При 2 от тях е прилагано и комбинирано лечение с инхалаторен азотен оксид.

Децата с късна БХ са със средна г.в. 27,8 седмици (24-31), средно тегло при раждане от 886г, 4 от децата са с Т под 10-я персантил. Само три деца имат проведена КС профилактика. След раждането децата са лекувани с механична вентилация, средна доза сурфактант 187 мг/кг. Всички деца са с тежка степен на БПД. БХ е диагностицирана средно на постнатална възраст от 89 дни (28-172), когато е започнато и лечението със силденафил. При започване на лечението 6 от децата са били на механична вентилация, 1 на неинвазивно респираторно подпомагане и 2 на кислородотерапия.

Преживели са 4 деца - 3 от тях са дезинтубирани средно 60 дни след започване на лечението със силденафил и 1 е било на кислородотерапия при започване на лечението. Три деца са изписани в дома с кислородотерапия (над 200 дни), при едно кислородотерапията е спряна по време на престоя в болница – 116дни. При едно от децата лечението със силденафил е преустановено на 6 месеца постнатална възраст, при другите три е продължило до 2-годишна възраст и е спряно, като е отчетено нормализиране на белодробната хипертония. Средната продължителност на лечението със силденафил е 183 дни.

5 деца са починали на средна възраст от 153 дни, средно 42 дни след започване на лечението със силденафил. Две от децата имат ехокардиографски данни за подобрена БХ, останалите три са починали преди провеждане на контролна ехокардиография. Причината за смъртта е тежката БПД, в единия случай е съпроводена с менингоенцефалит. (табл. 58)

6.2. Силденафил + инхалаторен азотен оксид

При две деца е прилагано и лечение с инхалаторен азотен оксид.

Първият случай е на дете от патологична бременност – тежка прееклампсия, пълен курс КС профилактика, родено в 29г.с. с Т 780г (6-ти персантил, z-score -1,57), с данни за тежък РДС, ранен неонатален сепсис. С повишени кислородни нужди от 10-дневна възраст, наложили късно приложение на сурфактант, ехокардиографски данни за БХ. След КС курс дезинтубирано. От 64-дневна възраст отново интубирано, рентгенови данни за тежка БПД. На възраст от 80 дни е диагностицирана БХ и е започнато лечение с диуретици, АСЕ-инхибитор и със силденафил, като постепенно е достигната доза от 2мг/кг/бчаса. Лечението с инхалаторен азотен оксид е приложено като спасителна терапия по време на възпалителен белодробен процес, насложен върху тежки промени от БПД и клинично проявен като тежка ДН с високи кислородни нужди, необходимост от късно приложение на сурфактант и КС. При това дете лечението се започна на възраст 126 дни в доза 20ppm, която бе постепенно редуцирана с по 5 ppm до достигане на 5ppm и с по 1ppm до окончателното спиране на 28-я ден. Наблюдава се стабилизиране на клиничното състояние на детето, а ехокардиографията в края на терапевтичния курс показва редукция на налягането и на дилатацията на ДК. Изследваните нива на метхемоглобин останаха под 5%, а артериалното кръвно налягане - в референтни стойности. Детето се дезинтубира на 164-я ден, изписано в дома с кислородотерапия на 255 дневна възраст. При изписването z-score – 9,7. Лечението със силденафил продължи до възраст от 2 години, след което е спряно а белодробната хипертония е нормализирана.

Вторият случай е на дете от патологична бременност (инфекция на майката, данни за тежка интраутеринна ретардация на плода, поради което е препоръчано прекъсване на бременността). Родено по нормален механизъм в 31г.с. с Т 610г (1-ви персантил, z-score -2,55). След раждането с данни за РДС, ранен неонатален сепсис. В динамика с рентгенови и клинични данни за тежка БПД. Лечението с инхалаторен азотен оксид е започнато поради наличие на клинични белези за тежка ДН и ехокардиографски данни за БХ на постнатална възраст от 77 дни, едновременно със силденафил. Лечението се започна в доза 20ppm, която бе постепенно редуцирана с по 5 ppm до достигане на 5ppm и с по 1ppm до окончателното спиране на 15-я ден и се наблюдава редукция на кислородните нужди. Дезинтубирано на 161-я ден. Изписано в дома с кислородотерапия и лечение със силденафил. При изписването z-score -10,75. Лечението със силденафил продължи до края на втората година.

Табл. 58. Характеристика на медикаментозно лекуваните деца

| | пол | г.в. | Т раждане | Диагноза, дни | Продължителност, дни | | Изход | Еволюция на БХ |
|---|-----|------|-----------|---------------|----------------------|----------|---------|---------------------|
| | | | | | Силденафил | Кислород | | |
| 1 | ♂ | 29 | 1680 | 55 | 23 | 78 | починал | Нормализиране на БХ |
| 2 | ♂ | 27 | 820 | 141 | 46 | 187 | починал | неизвестно |
| 3 | ♂ | 25 | 800 | 82 | 37 | 119 | починал | Подобрена БХ |
| 4 | ♂ | 28 | 780 | 172 | 55 | 227 | починал | неизвестно |
| 5 | ♂ | 30 | 750 | 28 | 95 | 123 | починал | неизвестно |
| 6 | ♂ | 26 | 1000 | 109 | 71 | 116 | изписан | Нормализиране на БХ |
| 7 | ♀ | 25 | 750 | 60 | 452 | 198 | изписан | Нормализиране на БХ |
| 8 | ♂ | 29 | 780 | 80 | 432 | 255 | изписан | Нормализиране на БХ |
| 9 | ♂ | 31 | 610 | 77 | 435 | 300 | изписан | Нормализиране на БХ |

VII. ОБСЪЖДАНЕ

ППАХН

1. Характеристика на ППАХН според рисковите фактори и етиологията

1.1. Рискови фактори

В настоящото проучване през разгледания 18-годишен период се наблюдава почти непроменен брой на лекуваните с тази диагноза пациенти, което отговаря на тенденция честотата на заболяването да не се променя през годините в световен мащаб. Потвърди се, че ППАХН засяга главно доносените деца, среща се по-често при момчета, родени по оперативен механизъм. Същевременно обаче се установи, че сред родените по оперативен механизъм относителният дял на доносените и късните недоносени е сходен. Последното публикувано епидемиологично проучване в Калифорния намира най-висок риск за развитие на ППАХН в групата на късните недоносени. [231] Известно е, че децата с г.в., близка до термин, имат 7 пъти по-висок риск за неонатални заболявания в сравнение с доносени (22,2% с/у 3%). [222] Те са с повишен риск от развитие на респираторна патология в сравнение с доносени деца [137], а родените по оперативен механизъм имат 5 пъти по-висок риск да развият ППАХН в сравнение с родените по вагинален механизъм. [17] Наличието на РДС вероятно обуславя по-високата честота на ППАХН в тази възрастова група, тъй като тежкия РДС може да причини хипоксемична белодробна съдова вазоконстрикция. Разликите в хормоналната регулация по време на белодробното развитие отговарят за наблюдаваната по-висока честота на РДС и асоциирана патология при мъжкия пол. [15]

Сравнението на двата периода на проучването установи, че ражданията с Цезарово сечение са $\frac{1}{2}$ от ражданията през първия период на изследването, докато през втория техният дял достига $\frac{3}{4}$. Това вероятно отразява нарастващата честота на употреба на Цезаровото сечение – в България през

2007г неговият дял е 28%, а през 2017г достига 46%. [2] Същевременно разпределението по г.в. остава непроменено.

Почти 70% от анализираниите бременности са протекли патологично, като преобладават инфекциите и хипертензивните състояние на бременността. Няма данни, че плацентарната дисфункция и прееклампсията самостоятелно повишават риска за развитие на ППАХН. Те обаче са свързани с по-висок риск за раждане на дете с ниско за г.в. тегло, а то е рисков фактор за развитие на ППАХН и това се обяснява с вероятно нарушаване на феталното белодробно развитие и с ендотелна медиаторна дисфункция. [231] От друга страна майчините затлъстяване и диабет са свързани с по-висок за раждане на дете с високо за възрастта тегло [200], което също е рисков фактор за развитие на ППАХН. Затлъстяването и диабетът могат да променят феталната среда за развитие вероятно посредством индуциране на възпаление. В нашата група обаче няма информация в наличната документация относно ВМІ на майките, а случаите на диабет и нарушен глюкозен толеранс (5%) са с честота, по-ниска от съобщаваната за България честота на гестационен диабет от 17%. [3] Същевременно установената от нас честота на ниско и високо за г.в. тегло при раждане не се различава съществено от съобщаваната в литературата. [51] Употребата на медикаменти по време на бременността също е дискутабилен въпрос относно риска за развитие на ППАХН, като тук се акцентира главно върху ролята на SSRI. В нашата група обаче няма данни при нито една майка за прием на антидепресанти по време на бременността.

1.2. Етиология

Най-честата причина за ППАХН в проследената група е наличието на пневмония /сепсис, следвана от РДС и МАС. Разгледани по възрастови групи обаче инфекциите и МАС са най-чести при доносените деца, докато при децата между 34-37г.с. водещо място имат инфекциите, следвани от РДС. Тези резултати също съответстват на установените в последните години резултати от големи епидемиологични проучвания в САЩ и Европа. [171, 231]

В нашата група най-много случаи на ППАХН са асоциирани с неонатални пневмония/сепсис. Инфламаторните медиатори инактивират ендогенния азотен оксид и така поддържат белодробната хипертония. Новородени със септичен шок, съпроводен от ацидоза и хипоксия, могат да развият повишена белодробна съдова резистентност в резултат на метаболитните промени. В нашата група над 2/3 при постъпването и половината от децата в динамика имат метаболитни нарушения в допълнение към хипоксемията. Етиологичната диагноза в групата е микробиологично потвърдена в малък брой случаи – 24%. Обяснение на този факт може да се търси в започнатото емпирично антибиотично лечение при децата преди превеждане в Клиниката. Същевременно в страни с висока честота на неонатален сепсис, делът на сепсис с негативна хемокултура достига 57%. [113]

По-ниският процент МАС в проследената група вероятно се дължи на липсата на преносени деца – няма деца, родени след 42 г.с. Намаляването на ражданията след термин е най-важният фактор за намаляване честотата на МАС според проспективни проучвания, проведени в САЩ и Австралия. [254, 265]

Значителен е и делът на децата с РДС, особено сред късните недоносени. Повишената реактивност на белодробните артерии на този срок от гестацията и нарушеният газообмен в резултат на недостатъчно сърфактант предразполагат към развитие на ППАХН. Забавеният клирънс на белодробна течност също може значимо да допринася за прогресивната тежка дихателна недостатъчност и ППАХН. [115]

Повечето автори изключват децата с ВДХ от статистиката на ППАХН, тъй като прогнозата на заболяването и отговорът към лечение са различни и зависят главно от големината на диафрагмалния дефект и степента на белодробна хипоплазия. Включването на децата с ВДХ в нашия анализ цели

да демонстрира клиничния ход на този тип патология, както и отговора към лечението.

Идиопатична ППАХН е свързана с пренатално ремоделиране на белодробната васкулатура и изисква по-продължително действие на увреждащия агент. В нашата серия при две от децата се установяват патология на бременността – инфекция в първи триместър и артериална хипертония и изявен анемичен синдром след раждането. В другите два случая се касае за непроследявани бременности. И 4-те деца обаче са с ниско за г.в. тегло. Интраутеринната ретардация на плода може да се обсъжда като белег на хронична хипоксия ин утеро. При деца с интраутеринна ретардация, свързана с хронична хипоксия, се установяват структурни и функционални промени в десния ветрикул, вероятно резултат от повишената белодробна съдова резистентност и се наблюдава влошаване на миокардната функция през третия триместър. [68] Феталната анемия също може да причини тъканна хипоксия и така да предразположи към развитие на ППАХН. [220]

Относителният дял на различните етиологични фактори е различен през двата периода на проучването - през втория период пневмония/сепсис стават водеща причина за развитие на ППАХН, докато през първия период тя заема трето място по брой засегнати новородени след МАС и РДС. Същевременно честотата на пневмония/сепсис надвишава съобщаваната в другите проучвания от 30-35%. Сред децата с пневмония/сепсис преобладават момчетата, родени по оперативен механизъм, като средната г.в. е 37 седмици. Обяснение на тази находка може да се търси в комбинацията с допълнителни рискови фактори – пол, г.в. и механизъм на раждане, което повдига въпроса за необходимостта от оперативно родоразрешение преди 39г.с. Впечатление правят и изолираните причинители – Псевдомонас аеругиноза, Ацинетобактер, Клебсиела и Буркхолдерия, които не са сред най-честите причинители на ранен неонатален сепсис и пневмония, и отразяват широкото използване на антибиотици и нивото на болнична хигиена. България е страната

с най-висока болнична консумация на цефалоспорици III генерация сред страните от Европа за 2017 година и сред страните с най-висока резистентност на К. Пневмоние, Е. Коли и Ацинетобактер бауманици към тях. [данни на ECDC EARS-NET]

2. Клинична и ехокардиографска характеристика на ППАХН

Макар и рядка, ППАХН трябва да се подозира при наличие на хипоксемична дихателна недостатъчност скоро след раждането при доносни или близки до термин деца. Клиничните индекси за оценка на оксигенацията са достоверен маркер за преценка на тежестта ѝ и се използват като индикатор за лечение и определяне на прогнозата. Индексите за оксигенация изискват изследване на артериална кръв, което не е практически приложимо в голяма част от неонаталните интензивни отделения. Въвеждането на неинвазивни индекси за оксигенация е удобна алтернатива за диагностика и мониториране на лечението, която навлиза в практиката през последните години. КСИ е такъв показател и е лесно определен посредством измерване стойностите на $TcSatO_2$ с пулсоксиметър. Проведените в последните няколко години проучвания намират силна зависимост между ОИ и КСИ както при доносни, така и при недоносни новородени. КСИ може да се използва и като прогностичен индекс. Той обаче, както и ОИ, не корелира добре с белодробната съдова резистентност. [101, 178, 199] Възможността за продължително мониториране на $TcSatO_2$ посредством пулсоксиметрия позволява да се отчете неинвазивно динамиката на клиничното състояние и има отношение към прогнозата на заболяването. Това е важно, тъй като възможностите за 24-часово ехокардиографско покритие на неонаталните интензивни отделения в страната са ограничени.

От останалите клинични белези се установява висок процент на декомпенсирана ацидоза от първоначално изследвания кръвно-газов анализ. По-важна обаче е динамиката на заболяването и повлияването от началното

лечение. Подобриенето на вентилацията и оксигенацията е свързано с спонтанна редукция на ППАХН, тъй като в преобладаваща част от случаите тя е вторична на белодробно паренхимно заболяване. Освен това стабилизирането на системната хемодинамика също допринася за обратното развитие на ППАХН в по-леките случаи. От друга страна персистирането на хипоксемия при оптимизирана вентилация, след сурфактант терапия и при инотропна поддръжка е индикатор за по-тежка форма на ППАХН и предполага приложение на специфична вазодилаторна терапия.

В описаната от нас група около 1/5 от децата показват повишаване на $TcSatO_2$ над 92% и съответно намаляване на КСИ в резултат на началната терапия, както и нормализиране на метаболитния статус, отчетен според наличието на ацидоза от КАС. Етиологично това са главно деца с РДС и пневмония/сепсис и те са основната част от децата, лекувани без вазодилатор. Същевременно установихме правопрпорционална връзка между началната тежест на заболяването и неговата динамика – над 2/3 от децата с тежка ДН запазват тази степен срещу 1/3 от децата с лека/умерена дихателна недостатъчност, които достигат тежка степен. От децата лекувани без вазодилатор само 18% са имали тежка ДН при постъпването срещу 49% от лекуваните с вазодилатор, като на 6-я час нито едно от децата без вазодилатор не е имало тежка ДН срещу 61% от лекуваните.

Ехокардиографското изследване на сърцето е съществено за потвърждаване на диагнозата ППАХН и за изключване на вродени сърдечни аномалии. В нашата серия установихме наличието на умерена корелация между ехокардиографски определената тежест на ППАХН и клинично проявената хипоксемия, като тя е най-добре проявена за децата с паренхимно белодробно заболяване – пневмония, МАС, РДС. Хипоксемията не съответства на тежестта на ППАХН при децата с ВДХ и идиопатична ППАХН. При наличие на паренхимна белодробна патология хемодинамиката се определя главно от киселинно-алкалния статус, оксигенацията и

вентилаторните параметри, докато ендотелната дисфункция има главна роля при липса на паренхимна патология (идиопатична ППАХН). Често обаче наличието на ППАХН е резултат от взаимодействието на няколко механизма, които допринасят за хипоксемията. Evans също установява, че при доносени деца с високи кислородни нужди (FiO_2 над 0,7) систолното пулмонално артериално налягане варира в широки граници, но е почти винаги повишено, като при това се установява сигнификантна силна корелация между съотношението СПАН/ССАН (ехокардиографска тежест на БХ) и оксигенационния индекс като маркер за тежест на ДН при деца с паренхимна белодробна патология и липса на такава връзка при идиопатична форма на ППАХН. [80] Други проучвания също намират връзка между тежестта на ХДН и ехокардиографската находка - 78% от децата, родени след 34г.с., с оксигенационен индекс над 25 имат ехокардиографски данни за ППАХН (шънт, ТИ или и двете) [238]; клинично тежката ППАХН (дефинирана според продължителността на вазодилаторно лечение, инотропна поддръжка и ЕСМО) е асоциирана с наличието на Д-Л шънт през ПАК и тежка ДК дисфункция (ехокардиографски белези за тежест). [19]

В нашата група се установи слаба корелация между етиологичния тип на ППАХН и ехокардиографски определената тежест на заболяването, което може да дължи и на малкия брой случаи на деца с тип хипоплазия и нарушено развитие. Етиологията обаче има отношение към тежестта. Всички деца с белодробна хипоплазия имат тежка степен на ППАХН, както и 75% от децата с идиопатична ППАХН. По-ранни проучвания установяват супрасистемна ППАХН при 85% от деца с идиопатична срещу 25% от децата с паренхимно белодробно заболяване [80], а 52-60% от децата с ВДХ имат над 2/3 от системната или супрасистемна белодробна хипертония. [226] Взаимодействието на различни механизми за развитие на хипоксемия при паренхимните белодробни заболявания дават също възможност за развитие на тежка ППАХН. Оптимизирането на вентилацията посредством изкуствена

вентилация и сърфактант в някои случаи е достатъчно за преодоляване на хипоксемията и спонтанна редукция на повишеното белодробно налягане. Това се демонстрира от високия процент деца с РДС, които са се повлияли от началното лечение с вентилация и сърфактант – 48% срещу 29% от децата с пневмония/сепсис и 14% от децата с МАС, което предполага влиянието и на други механизми за развитието на ППАХН. Същевременно при последните е висок процентът на ехокардиографски установена тежка ППАХН – 58% и 47% съответно, като трябва да се отбележи, че при част от тях ехокардиографското изследване е проведено след започване и на вазодилаторна терапия и е възможно процентът на тежка ППАХН да е бил по-висок. Тежестта на ППАХН определя лечението – почти всички случаи на тежка ППАХН са наложили приложение на вазодилаторно лечение, докато 2/3 от децата с лека/умерена ППАХН са се подобрили от оптимизиране на вентилацията и циркулацията.

Ехокардиографското изследване дава информация, освен за тежестта на ППАХН, и за функцията на двете камери, която също има отношение към избора на лечение. Наличието на Д-Л шънт на дуктално и Л-Д шънт на атриално ниво говори за лявовентрикулна дисфункция и тези деца биха се влошили от приложението на вазодилатор, например инхалаторен азотен оксид, тъй като повишаването на преднатоварването би влошило левокамерната функция. Д-Л шънт на предсърдно и съдово ниво, асоцииран с лабилна хипоксемия, е най-вероятно причинен от ППАХН, а нарушената дясновентрикулна функция е свързана с по-неблагоприятен изход. [9]

3. Лечение на ППАХН

3.1. Механична вентилация

В нашата група всички деца са лекувани с механична вентилация в режим IPPV. При неуспех на конвенционалната вентилация е преминавано към високочестотен режим на обдишване. Конвенционалната вентилация е ефективен метод на лечение и 2/3 от децата са лекувани само с този режим. Те

обаче имат значимо по-ниски стойности на КСИ и по-малък процент тежка ППАХН от ехокардиографско изследване. Децата, лекувани с високочестотна вентилация, включват тези с най-тежка ДН и ППАХН и са главно с паренхимни белодробни заболявания и ВДХ - 1/3 от децата с пневмония/сепсис и 1/4 от децата с МАС са показали незадоволителен отговор към конвенционалната вентилация. Това отново подчертава ролята на етиологията за развитието и тежестта на ППАХН. Наблюдаваното подобрене при 69% от преминалите на лечение с високочестотен режим, съответства на съобщаваното в литературата от други автори [32, 59] и дава основание този тип вентилация да бъде допълнителна терапевтична възможност при тежки и неповлияващи се случаи.

Установихме, че продължителността на вентилацията зависи от приложението на вазодилататор и е по-голяма при наличието на паренхимно белодробно заболяване, но не се влияе от началната тежест на заболяването и от вида на вентилаторния режим. При анализиране на вида вентилация за двата периода на проучването не се намери разлика в честотата на употреба, но се установи разлика в продължителността, като тя е по-кратка през втория период. Обяснение за това може да се търси както в по-ниската употреба на вазодилататорно лечение през втория период, така и в използването на по-съвременна апаратура и подобряване практиката на лечение като цяло.

Значимо различна е преживяемостта на децата в двете групи вентилация, но този резултат отразява разликите в етиологията и тежестта на заболяването и също е в унисон с наблюдаваното от други автори – липсата на отговор към ранно спасително лечение с високочестотен оксцилаторен режим е асоциирано с неуспех на високочестотната вентилация и смърт, дължаща се на основното заболяване. [32]

3.2. Сърфактант

Сърфактант терапия е прилагана при над 80% от децата, което е свързано с факта, че в над 90% от случаите ППАХН е вторична на паренхимно

белодробно заболяване. Освен това очаквано установихме, че лекуваните с вазодилататор деца са получили повече дози и по-голямо количество сърфактант и дозите сърфактант са в права зависимост с тежестта на ППАХН, определена според клиничните критерии, но няма зависимост с ехокардиографски определената тежест. Приложението на сърфактант обаче не променя крайния изход на заболяването, което съответства на резултатите от публикувани метаанализи. [78, 184] Въпреки това данните, че ранното приложение на сърфактант (до 6-я час) при паренхимни белодробни заболявания подобрява вентилацията и оксигенацията и прекъсва патогенетичните пътища на белодробната хипертония като намалява тежестта на респираторното заболяване, появата на усложнения като екстраалвеоларни газови колекции и необходимостта от ЕСМО, оправдават приложението му при тежки случаи на МАС и бактериална пневмония. [76, 184] Използването на сърфактанта като носител на защитни пептиди или антибиотици е бъдеща терапевтична възможност за лечение на бактериални пневмонии. [22] Приложението на сърфактант при ВДХ е противоречиво. В нашата група сърфактант е прилаган при част от децата като опит за спасителна терапия.

3.3. Циркулаторна поддръжка

Над 90% от децата в проучването са получавали инотропна поддръжка, като употребата ѝ е свързана с приложението на вазодилататор. Поддържането на системното артериално налягане е важно, тъй като то намалява степента на Д-Л шънт. Целта на инотропната терапия обаче трябва да бъде насочена към оптимизиране на ударния обем, а не само повишаване на артериалното налягане. Допаминът е най-често прилаганият инотропен агент, но комбинацията от допамин и добутамин в по-ниски дози е средство на избор в случаи на левокамерна дисфункция или забавяне на СЧ, както и при необходимост от високи дози допамин за поддържане на артериалното налягане. Преценката на сърдечната функция обаче е трудна само на базата на клинични белези и изисква ехокардиографско изследване. В този аспект

въвеждането на таргетната ехокардиография в неонаталната практика би допринесла за прецизиране на лечението. [162] Тъй като инотропната поддръжка е използвана насочено при лекуваните с белодробен вазодилататор и тя е необходимо условие за прилагането му, не се намира разлика в честотата на употреба през двата периода на проучването. Тя е използвана широко и сред децата, като не са получавали вазодилататор с цел стабилизиране на хемодинамиката. Липсата на приложението ѝ не е свързана с промяна в крайния изход, но броят на анализирани случаи е малък, за да се извлече достоверно заключение.

3.4. Други

Ролята на други компоненти на лечението при ППАХН е спорна. Някои автори съобщават за подобрена преживяемост при приложение на тотално парентерално хранене. [182] Наличието на повишени инфламаторни цитокини при хипоксемична дихателна недостатъчност е основание за приложение на постнатални кортикостероиди според други. Използването на КС в нашата група е също с цел противоедемно и противовъзпалително действие, като режимът на приложение е еднократен до трикратен и не е обвързан с курс. Антибиотичното лечение е друг важен компонент – то е започвано емпирично и е прилагано при всички деца. Въпреки че неговата употреба търпи коментар – напр. някои автори смятат, че приложението на антибиотици при МАС без доказан сепсис не показва никакви предимства [184], достоверността на тези данни е под съмнение поради малкия брой новородени, включени в наличните проучвания.

4. Лечение с белодробни вазодилататори

4.1. Инхалаторен азотен оксид

Инхалаторният азотен оксид се прилага вече над 20 години за лечение на ППАХН при новородени. Множество клинични проучвания са натрупали доказателства за неговата ефективност и безопасен профил. Опитът с тази

терапия за лечение на ППАХН в нашата страна е скромна. [4, 5] Според данни в литературата ефектът на инхалаторния азотен оксид е най-отчетлив при случаите на идиопатична ППАХН и при РДС и МАС. Нашият клиничен случай е на дете с вторична ППАХН на базата на инфекция. Наблюдаваният ефект съответства на описания в литературата – подобрене на оксигенацията в рамките на 0,5-1 час след започване на лечението. Клиничният ход на заболяването в описания случай е определен от тежестта на основната патология – неонатален сепсис и тежка дихателна недостатъчност, която обуславя високите нужди от сурфактант – 240 мг/кг тегло и продължителните механична вентилация и кислородотерапия, както и по-продължителното приложение на инхалаторен азотен оксид. Отговорът към вазодилаторно лечение с азотен оксид зависи от степента на възпалителния отговор – той е по-слаб при деца с най-високи стойности на П-6 и П-8, а персистирането им на 72-я -96-я час обяснява протрахираното протичане на ХДН. [61] В този аспект постнаталните стероиди биха могли да имат роля в модулиране на възпалителния отговор.

Инхалаторен оксид е приложен и съвместно с магнезиев сулфат при едно дете с МАС, като въпреки двата вазодилатора не е наблюдавано подобрене и детето е починало. В този случай освен етиологията е уместно да се коментира и началната тежест на заболяването – КСИ при началото на вазодилаторното лечение 19,7 и 28,6 на 2-я час от лечението. Известно е, че стойности на ОИ над 40 са свързани с леталитет от 80%. [238]

4.2. Магнезиев сулфат

Вазодилаторното лечение с магнезиев сулфат се прилага от 17 години в Клиниката по неонатология. Натрупаният опит дава основания това лечение да се приеме като ефективно и достъпно в условия на ограничени ресурси.

В описаната серия вазодилаторно лечение с магнезиев сулфат е започвано при стойности на КСИ, съответстващ на тежка хипоксична респираторна недостатъчност. В литературата се съобщава за подобрене на

оксигенацията в първите часове след започване на лечението, тъй като с насищашата доза се постигат достатъчни нива на магнезий в кръвта. [8, 239] В нашата група значимо повишение на TcSatO₂ и спадане на КСИ се наблюдава още на 6-я час, като подобрението се поддържа в следващите часове. Значимо спадане на средното налягане в дихателните пътища се наблюдава в края на лечението в сравнение с началото със средна продължителност от 49 часа. Tolsa установява такова на 72-я час, но трябва да се отбележат по-високите начални стойности на MAP в неговата група. В проучването на Shaltout и сътр. се съобщава за сигнификантно спадане на налягането в белодробната артерия на 48-72-я час от започване на лечението с магнезиев сулфат. [221] Средната продължителност от 49,3 часа в нашата група съответства на установеното ехокардиографски спадане на налягането в белодробната артерия от други автори. Сравнението на инхалаторен азотен оксид и магнезиев сулфат показва значимо по-бързо достигане на ОИ 20 за инхалаторния азотен оксид, но средната продължителност на лечението е 27 часа срещу 30 часа за магнезиевия сулфат, а наблюдаваната ефективност е 100% за инхалаторния азотен оксид срещу 97% за магнезиевия сулфат. [195]

В нашата група лечението е преустановявано главно на базата на клинична преценка – нормализиране на кръвните газове и редукция на кислородните нужди. Само при 1/3 от децата то е преустановено след контролно ехокардиографско изследване. Средният КСИ при спиране на лечението за преживелите деца е 9,3 – спадане с над 40% от средната начална стойност. При приравняването му към стойностите на ОИ от 20 за сравняване с резултата на другите автори ($OI = KCI * 2$) се намира по-голяма продължителност на лечението с магнезиев сулфат – 49 срещу 30 часа. Тъй като Raimondi и сътр не съобщават за повторна поява на ППАХН при нито един от лекуваните с магнезиев сулфат 28 пациенти, възможно е то да бъде преустановявано по-рано.

Наблюдаваната ефективност на лечението от 76% също отговаря на публикуваните в литературата данни – 62-100%. [41, 195, 239] В случаите, когато не е наблюдаван ефект, важен фактор е етиологията на заболяването на белодробното заболяване - 1/3 от неотговорилите са с диагноза ВДХ, а 28% - с мекониум - аспирационен синдром. Отново тук трябва да се спомене, че в статистиката обикновено не участват деца с ВДХ – без тях ефективността за нашата група нараства до 83%. Липсата на ефект от лечението с магнезиев сулфат е свързана в почти 80% от случаите с летален изход, докато само в 6% от преживелите не е наблюдавано подобрение.

Основен недостатък на лечението с магнезиев сулфат са страничните му ефекти, свързани със системна хипотония, брадикардия и електролитни нарушения. Страничните ефекти на магнезия са дозозависими, като брадикардия, хипотония и проводни нарушения се наблюдават при нива между 2,5-5ммол/л, а пълен сърдечен блок, депресия на дишането и кома при нива 5-7,5ммол/л, над 7,5ммол/л се наблюдава асистолия. Средното ниво на магнезий в нашата група силно варира и е по-близо до горната препоръчителна граница от 5,5ммол/л, макар че се наблюдават вариации и над 10ммол/л. Въпреки отчетените нива на магнезий над 10ммол/л обаче, не са наблюдавани случаи на асистолия. Лечението на хипермагнезиемията включва преустановяване на инфузията и приложение на калций, който директно антагонизира мембранния й ефект и води до възстановяване от респираторната депресия, артериална хипотония или сърдечни дисритмии. След спиране на инфузията с магнезиев сулфат настъпва бързо (в рамките на 1-2 денонощия) нормализиране на стойностите на серумния магнезий. За отделяне на излишния магнезий са необходими хидратация и добра диуреза. Хипермагнезиемията е рисков фактор за поява на остро бъбречно увреждане.

В нашата група не се наблюдава значимо спадане на артериалното налягане след започване и по време на лечението. За това вероятно има значение фактът, че приложението на магнезиев сулфат е съвместно с инфузия

на допамин/добутамин. Наблюдаваната честота на артериална хипотония от 14% съответства на съобщаваната в литературата – 4-20% [195, 221] Въпреки това обаче зависимост между нивата на магнезий и артериалната хипотония не се установи. Някои автори не наблюдават артериална хипотония като страничен ефект [67, 239], докато други съобщават за артериална хипотония при 75% от лекуваните, но при използване на по-висока поддържаща доза - до 70мг/кг. [196] Въпреки че забавянето на сърдечната честота е значимо на 6-я час след започване на лечението с магнезиев сулфат, средните стойности за групата остават в границите на нормата, а значима корелация на СЧ и нивата на магнезий се установява само на 24-я час от лечението. Други автори също посочват като страничен ефект забавяне на сърдечната честота, но стойностите ѝ остават в границите на нормата [8] или не намират брадикардия като страничен ефект. [67] В единични доклади се съобщава за метаболитни или електролитни нарушения - хипогликемия, хипокалиемия, като появата им вероятно не е свързана с приложението на магнезиев сулфат. Други електролитни нарушения обаче е наложително да бъдат мониторираны – най-вече магнезий, калций и натрий. Повишеният магнезий над препоръчителните 5,5ммол/л е индикация за спиране на лечението, като в нашата група това е наблюдавано в един случай. В останалите случаи на повишени нива инфузията е преустановена поради отчетен ефект от лечението. Мониторирането на серумните електролити е необходимо, но не трябва да бъде водещ индикатор за лечението, тъй като е свързано с допълнителна инвазивна манипулация. Наличието на хипонатриемия отразява задръжка на течности и може да е симптом на съпътстващо остро бъбречно увреждане, като то може да се наблюдава при 28% от децата с ППАХН. [121]

За двата периода на проучването честотата на употреба на магнезиев сулфат е намаляла от 83% на 67%, но разликата не е значима. Това е свързано отчасти с промяна на етиологията, но също така значение вероятно имат и по-съвременните апарати за механична вентилация.

4.3. Силденафил

Силденафил е друга терапевтична възможност за лечение на ППАХН при липса на инхалаторен азотен оксид. Приложен като адювантна терапия с инхалаторен азотен оксид или илопрост силденафил се толерира добре и не предизвиква странични ефекти [11, 124], особено при незадоволителен ефект на инхалаторен азотен оксид и при ОИ над 25. В нашата група силденафил е прилаган към магнезиев сулфат в случаи на бавно повлияване, като само 2 от лекуваните 5 деца са преживели и общата продължителност на лечението е по-голяма от средната за групата. Отново трябва да се подчертае ролята на етиологичния фактор – при четири от децата диагнозата е неонатален сепсис. Въпреки комбинацията от два вазодилатора не са наблюдавани странични ефекти,. Трябва да се отбележи, че силденафил е прилаган ентéralно. Бионаличността на медикамента е свързана със степента на резорбция, която може да бъде значително компрометирана при тежко болни новородени. Проучванията обаче отчитат подобрене на оксигенацията, която е сравнима с тази на магнезиев сулфат, както и когато се използва като адювантна на азотен оксид терапия. [122]

5. Усложнения

Някои автори описват висока честота на пневмоторакс – 30%, сред деца с ППАХН и наличието на пневмоторакс е асоциирано с 5 пъти по-висок риск за смърт. [116] В нашата група честотата е по-ниска, а разлика между лекуваните с и без вазодилатор не се намери. ИВК е описан като усложнение както заради влиянието му върху прогнозата, така и заради евентуална връзка с вазодилаторното лечение. Разлика между лекуваните с и без вазодилатор деца обаче не се установи. Единственото значимо различно усложнение между двете групи е наличието на ОБУ. Неговата честота съответства на описаната в други проучвания – 18% сред болни близки до термин и доносени деца и до 38% от родените в асфиксия деца. [21] Дефинирането на ОБУ в първите 2-3 дни след раждането е трудно, тъй като нивата на серумния креатинин

отразяват тези на майката и спадането им след раждането варира според гестационната възраст, а концентрацията му може да остане непроменена докато не се загубят 25-50% от бъбречната функция. Същевременно бъбречното увреждане може да не е съпроводено с олигурия и количество отделена урина $<0,5$ мл/кг/час е несензитивен маркер за ОБУ, като повишаване за значимостта му се постига при граница от 1,5мл/кг/час. [35] За нашата група наличието му не е свързано с нивата на прилагания магнезий и е асоциирано с тежестта на ППАХН. Установява се значима разлика в честота на употреба на диуретици сред децата с и без ОБУ.

6. Смъртност

В групата се наблюдава смъртност от 19%. В различни серии се съобщава за смъртност от 7,6% до 39,5%, като свързаната с ППАХ достига 31%. [171, 182, 207, 231] В мултицентрично проучване, обхващащо 6 азиатски страни, се установява, че асоциирани с повишен риск за смърт са гестационна възраст под 34 седмици, етиологичният тип (ВДХ/белодробна хипоплазия), лечение с високочестотна вентилация с или без азотен оксид, употреба на инотропни агенти. [183] Други фактори са наличието на пневмоторакс, остро бъбречно увреждане. [182]

Рискови фактори, асоциирани с повишен риск за смърт, за нашата група включват етиологичния тип, тежестта на ППАХН, както и наличието на остро бъбречно увреждане. Създаденият от нас логистичен модел демонстрира, че шансът за смърт е асоцииран с етиологичния тип (ВДХ, хипоплазия и вродени дефекти в синтеза на сърфактант) и наличието на ОБУ. Трябва да се има предвид обаче широкият доверителен интервал, който е свързан с малкия брой случаи.

Най-много са починалите деца с диагноза ВДХ. В тази група се наблюдава и най-висок процент неотговорили на лечението с магнезиев сулфат. Както бе споменато по-рано, прогнозата на заболяването при тази патология се определя главно от степента на белодробна хипоплазия, но също

и от вида на дефекта - в нашата серия две от децата са с десностранна диафрагмална херния, което е добре известен лош прогностичен фактор. Смъртността преди оперативна корекция на ВДХ достига 18%, а крайната преживяемост достига 69% и варира между 57 и 95% в зависимост от вида на дефекта. [237] За България анализ на преминали 186 деца през Клиниката по детска хирургия -УМБАЛСМП „Пирогов“ за период от 2001-2010 година установява 45 с ВДХ, от които 7 (16%) са починали без оперативна интервенция. [1]

Втората група със слаб отговор и висок леталитет са децата с мекониум аспирационен синдром. Според някои автори белодробното увреждане при МАС не корелира с качеството на аспирирания мекониум, а по-скоро със степента на ацидоза и хипоксия, представени при раждането, които отразяват влиянието на антенатални фактори. В този смисъл те приемат, че тежките случаи на МАС се дължат не толкова на аспирацията на мекониум, колкото на предшестващи състояния ин утеро като хронична асфиксия или инфекция. [233] Промени в записите на феталната сърдечна честота и асфиксия, както и наличието на пневмоторакс са рискови фактори за развитие на ППАХН при МАС. [112] Прогностични фактори за летален изход са наличието на миокардна дисфункция, по-високи начални кислородни нужди и ниско за г.в тегло при раждане. [152] В нашата серия 1/4 от случаите с МАС и ППАХН са завършили летално, като в 80% причината за смъртта е ППАХН и при всички деца са налице описаните рискови фактори – тежка асфиксия при раждането, по-висок начален КСИ или тежка ППАХН или наличие на левокамерна дисфункция от ЕхоКГ, пневмомедиастинум, ОБУ.

Трета по честота на лош отговор и леталитет група е тази на деца с диагноза неонатален сепсис. Неонаталният сепсис често се съпровожда с артериална хипотония, резистентна на лечението с инотропни средства, а при част от пациентите се развива и септична кардиомиопатия със или без вазоплегия. Рискови фактори за неблагоприятен изход в различни проучвания

са наличието на респираторен дистрес и мекониална аспирация [236], хипогликемия [177], необходимост от механична вентилация, хирургични или инвазивни медицински процедури [147], хипотензивен шок, дихателна и бъбречна недостатъчност. [38]

Тежестта на дихателната недостатъчност е известен рисков фактор за повишена смъртност - стойности на ОИ между 25-40 са асоциирани с риск от смърт 50-60%, а над 40 – до 80%. [238] Анализ на 5650 новородени с тегло над 1500г и хипоксична дихателна недостатъчност също намира асоциация между смъртността и началната тежест на заболяването. [257] Нашите резултати също потвърждават тази връзка, въпреки че в логистичния модел тежестта на ППАХН не достига значимост.

ОБУ често е резултат на същите фактори, които са отговорни за развитие на ППАХН. Наличието на сепсис, хиповолемия и хипоксия отговарят за най-висок процент от случаите на остро бъбречно увреждане при новородени. [168] То може да засегне до 38% от децата с асфиксия. [215] Смъртността при наличието му варира между 0-22% в зависимост от тежестта на увреждането. [21] В серия новородени с ППАХН се намира леталитет от 28,4% и при всички починали се установява степен на остро бъбречно увреждане (според класификацията KDIGO). [121] Други автори съобщават, че 2/3 от новородените, лекувани с ЕСМО, имат някаква степен на ОБУ (дефинирана според класификацията RIFLE) и то значимо повишава смъртността. [267] Описва се асоциация между леталитета и нуждата от механична вентилация, наличието на олигурия и повишените нива на креатинин. Същевременно спадането на стойностите на креатинина в рамките на 48 часа са свързани с благоприятна прогноза. [191] В нашата група олигурия не е представена при нито едно от децата с ОБУ, които са преживели, докато 75% от починалите имат олигурия. Въпреки установената по-честата употреба на диуретици при децата с ОБУ в нашето и в други проучвания, няма научни доказателства, че те влияят на крайния резултат. [215] Нашите данни, заедно с публикуваните в

литературата, маркират важното значение на ОБУ като прогностичен фактор за изхода при деца с ППАХН.

Белодробна хипертония, асоциирана с БПД

1. Факторите, свързани с развитие на БХ, асоциирана с БПД

В изследваната от нас група прави впечатление ниската гестационна възраст на децата – средно 27,7 седмици. Подобни данни се намират и в публикуваните големи серии новородени с БПД-асоциирана БХ, като средната възраст в тях е дори по-ниска – 25-26,7 седмици. [14, 61, 225] Повечето автори обаче задават и допълнителен критерий от ниско тегло – под 1000 или 1250г, което включва само малки за гестационната възраст деца на 32 седмица, докато в нашата серия са включени и деца с адекватно за възрастта си тегло. Потвърди се ролята на ниското тегло при раждане - децата с БХ са със значимо по-ниско тегло при раждане в сравнение с тези без БХ, а процентът на МГВ деца е по-висок, макар и незначимо, при децата с БХ. Тези резултати също отговарят на публикуваните от други автори и очертават най-рисковата популация – деца с екстремно ниска гестационна възраст и/или с МГВ тегло.

Олигохидрамнион и преекламписия като рискови фактори за развитие на БХ обаче нямат различна честота между децата без и с БХ. Други автори също не се установяват такава разлика или тя е инцидентна. Олигохидрамнион усложнява хода на около 3-5% от бременностите и наличието му през третия триместър на бременността е свързано с 8% по-висока честота на хоспитализации поради респираторна патология и 80% по-висока честота на дихателна недостатъчност. [52] Честота на преекламписия сред проследената група е по-висока от популационната (4,6%). Преекламписията създава над 4 пъти по-висок риск за преждевременно раждане [70] и подобна на установената от нас честота се съобщава в проучванията на други автори. [49, 175] Връзката между плацентарните съдови нарушения и фетално програмираното нарушено развитие на белия дроб е установена при

недоносени новородени преди 32г.с. - наличието на плацента-медиирани усложнения по време на бременността (гестационна хипертония и прееклампсия) в комбинация с фетални последствия (пренатална растежна рестрикция) е асоциирано с развитие на умерена/тежка БПД, докато подобна асоциация не се наблюдава ако са налице само майчини усложнения. [240]

Групите без и с БХ се различават по честотата на инфекции на майката по време на бременността – два пъти по-чести при децата с БХ. Проучвания в животински модели установяват, че излагането на бактериални липополизахариди е свързано с белодробно съдово и алвеоларно ремоделиране, което свързва наличието на БПД, ППАХН и хориоамнионит. [120] В клинични проучвания хистологично доказани хориоамнионит и фунизит са свързани с развитие на значимо по-висок процент БПД, но не и БХ. [126, 243] Метаанализ на 59 проучвания, включващи над 15000 недоносени новородени, намира асоциация на хориоамнионит с БПД, но наличието на неунифицирани дефиниции за двете състояния, различните изследвани популации и невъзможността да се отдиференцира ролята на възпалението от тази на инфекциозния причинител не позволяват приемането му за рисков фактор за развитие на БПД. [105] Освен това в нашата група като инфекции на майката са обсъдени не само вагинални такива, но и наличието на други бактериални или вирусни инфекции към момента на раждането.

Особеност за нашата група е ниската честота на КС профилактика – 38%. В публикуваните проучвания честотата на КС употреба е над 70% и не се намира значима разлика между групите с и без БХ, макар че процентът е по-нисък сред децата с БХ. [217, 225] Антенаталните кортикостероиди имат важна роля за регулацията на VEGF рецепторите, които са важни за белодробните ангиогенеза и растеж посредством зависими от азотния оксид механизми. Мета-анализ намира доказателства, че антенаталните КС имат потенциал да намаляват тежестта на РДС и нуждата от вентилация, но не

откриват съществен благоприятен ефект върху честотата на хронична белодробна болест. [203]

От изложеното до тук е видно, че не може да се очертае единствен пренатален рисков фактор, асоцииран директно с развитие на БХ. Всъщност рисковите фактори за БПД и БХ са сходни и двете заболявания са свързани силно с недоносеността. Това е важно, тъй като скрининг на всички недоносени новородени за белодробна хипертония е практически трудно осъществим и скъп. Наличието на комбинация от пренатални фактори в съчетание с ниски г.в. и/или тегло вероятно би бил по-добър предиктор за развитие на БПД-асоциирана БХ.

Постнатални фактори също влияят върху развитието на БХ. Като цяло групата се характеризира с висока изходна тежест на състоянието на децата, преценена според необходимостта от приложение на механична вентилация и сърфактант, висока честота на поне един епизод на сепсис и на развитие на умерена/тежка БПД, които обуславят по-продължителни механична вентилация и кислородотерапия. Въпреки че не се намери съществена разлика в тежестта на РДС и неговия ход през първата седмица между децата с и без БХ, протичането му се характеризира с по-висока тежест и наподобява белега на ранна и персистираща белодробна дисфункция, която е свързана с развитие на хронична белодробна болест при 67% от засегнатите деца. [146] Механичната вентилация уврежда неонаталния бял дроб не само посредством свръхразтягане, но и посредством промяна във факторите, свързани с ангиогенезата. Постнаталното възпаление също се разглежда като потенциален рисков фактор за развитие на БПД и БХ – независимо дали е индуцирано от механична вентилация, кислород или сепсис. Наличието на интрестициален емфизем се свързва с волутраума и рискови фактори за развитието му са ниските г.в. и тегло при раждането, наличието на хориоамнионит и СПОМ. [128] Установените значими разлики в продължителността на вентилация, кислородотерапия, белези за

интерстициален емфизем и употреба на постнатални кортикостероиди между децата с и без БХ вероятно отразяват и факта, че децата с БХ имат в почти 90% тежка степен на БПД. В нашата група 48% от децата с тежка БПД имат БХ, в групата на Ann те са 58%, 29% в групата на Mourani, 15% в групата на Mirza (в първата група участват само деца с БПД, докато втората и третата са деца с екстремно ниско тегло). [14, 164, 175] Mourani et al установяват развитие на БХ в 36 г.с. при 10% от деца без или с лека БПД и в тези случаи БХ е силно асоциирана с продължителността на респираторната терапия. [175] Други автори също намират, че продължителността на механична вентилация над 2 седмици в сравнение с продължителност под 7 дни е асоциирана с клинично значимо повишение на риска от БПД и БХ при деца с много ниско тегло при раждане. [57]

От съпътстващите постнатални заболявания не се намери значима разлика в честотата между децата без и с БХ. Повечето проучвания не идентифицират с най-честите нереспираторни заболявания. Някои автори намират асоциация на БХ с оперативно или медикаментозно лекуван ПАК. [61, 127, 164] Известно е, че оперативното лечение на ПАК повишава риска за развитие на БПД. Collaso и сътр. дори са разработили точкова система за оценка на риска от БХ, включваща оперативно лекувания ПАК, теглото при раждане и необходимостта от кислородотерапия в къщи. [61] В нашата страна обаче оперативното лечение на ПАК се практикува след неуспех на медикаментозно лечение. Липса на връзка между лечението на ПАК и развитието на БХ се намира в други серии. [36, 175, 225] Възможно е институционални разлики в практиките за затваряне на ПАК да са причина за това несъответствие. Други съобщавани постнатални фактори са НЕК при деца без БПД и НЕК, ИВК и АСД при деца с БПД или наличието само на ASD. [255, 260]

Постнаталното изоставане в растежа е свързано с по-висок риск за по-тежка ретинопатия на недоносеността, по-лошо неврологично развитие и

също е асоциирано с БПД при много незрели деца. [131] В животински модели постнаталната растежна ретардация индуцира дясно вентрикулно и белодробно съдово ремоделиране и усилва ефекта на кислорода върху неонаталния бял дроб, като значимо повишава ПАН, дясновентрикулната хипертрофия и дебелината на стената на белодробните артерии. [259] Проучванията при новородени за ефекта на постнаталната ретардация върху развитието на белодробна хипертония обаче са малко. В малка серия недоносени деца – 68, Lamport намира, че пре- и постнаталния растеж не са предиктивни за тежестта на БПД и БХ. [145] Други автори съобщават за значимо по-висок процент тегло под 3-я персантил при изписването в групата с БХ (61% спрямо 31%) сред недоносени под 32г.с. с БПД. [14] В нашата група също се намери по-голямо изоставане в растежа сред децата с БХ.

При мултивариантен анализ от всички значими фактори само продължителната механична вентилация повишава леко риска за развитие на БХ. Неидентифицирането на степента на тежест на БПД като рисков фактор вероятно се дължи на профила на групата по отношение на БПД.

2. Диагноза и клинично значение на белодробната хипертония при БПД

Диагнозата на БХ при БПД се поставя с инструментално изследване. Поради високия риск за провеждане на инвазивно изследване, каквото е сърдечната катетеризация, ехокардиографското изследване е средство на избор. Времето на провеждане на ехокардиографското изследване има отношение към анализа на изследваните параметри. Поради забавен кардиопулмонален преход към постнатална циркулация при недоносените деца, плоското движение на МКП е много често на 7-я ден след раждането и е асоциирано с късна БХ и с БПД, докато липсата му е свързана с <10% късна БХ. Наличието на дясновентрикулна дилатация на 7-я ден също е асоциирано с късна БХ. [175] Забавена кардопулмонална адаптация (дефинирана като белодробно артериално налягане над 50% от системното на 72-96-я час) имат

55% от децата с г.в.под 29г.с., а над 80% от тях впоследствие имат БХ между 5-14-я ден срещу 23% от децата с нормална кардиопулмонална адаптация. Забавената кардиопулмонална адаптация е обратно пропорционална на г.в. и създава 5 пъти по-висок риск за последващи БПД и смърт. [165] Наличието на ранна белодробна хипертония (ПАП над 50% от системното) около 10-я ден след раждането е свързано с последваща по-продължителна механична вентилация и по-високи кислородни нужди [164] и е асоциирано с развитието на БПД и с късна БХ в 21% от случаите. [175] В нашата група също се установи, че поне 1/4 от децата с БХ между 10-я и 20-я ден имат такава и при късното изследване. Ранната поява на БХ е свързана и с крайния изход – освен че повишава риска за развитие на умерена/тежка БПД почти три пъти, тя повишава и два пъти риска за смърт по време на болничния престой. [33] В нашето проучване обаче не установихме разлика в изхода тежка БПД/смърт между децата без и с БХ при ранно ехокардиографско изследване. Обяснението на този факт се корени в подбора на изследваната група, тъй като тя проследява главно деца с по-тежко протичане на РДС и персистиращи високи кислородни нужди и апаратна зависимост след първата седмица, докато цитираните данни са извлечени при проследяване на кохорти от последователно приети деца.

Ранната БХ търпи обратно развитие и преминава дори при деца, които впоследствие развиват БПД. [164] Идентифицирането на повторната или нова поява на БХ налага провеждане на ехокардиографски изследвания на по-късен етап. Проучванията установяват, че сред деца с екстремно ниско тегло при раждането на 4-6 седмична възраст се идентифицират около 1/3 от случаите на БХ, при останалите БХ се развива средно на 3-4-месечна възраст. [36] БХ е най-честа през първите 120 дни от живота с тенденция да намалява през следващите 180 дни. Поради асоциацията на късната БХ с тежестта на БПД, изследване се провежда най-често на 36 седмица, когато се определя тежестта на БПД. За нашата група всички деца с късна БХ имат тежка по степен БПД,

което е свързано с по-продължителни механична вентилация, кислородотерапия и болничен престой. Късна БХ обаче може да се наблюдава при деца без или с лека/умерена БПД, като е силно асоциирана с продължителността на респираторната терапия [175], както и при деца, при които не е провеждана инвазивна или неинвазивна механична вентилация [36], което предполага, че респираторната патология не винаги е асоциирана с БХ на 36г.с. Интересен факт е, че при значителна част от децата с БХ-БПД (65,5%) се установяват съпътстващи кардиоваскуларни аномалии. Те включват аортопулмонални колатерали, стенози на белодробните вени, АСД и ПАК. Тяхното откриване и подходящо лечение, когато е необходимо, биха могли да подобрят изхода при децата с БХ. [74] В нашата група също около 1/3 от децата с късна БХ имат съпътстващи аномалии.

Наличието на късна БХ променя клиничния ход и прогнозата на БПД – установи се почти три пъти по-голяма продължителност на механична вентилация, двойно по-дълъг престой за децата с късна БХ, почти двойно по-голямо изоставане в теглото при сходни начални характеристики. По-високата честота на неонатален сепсис в групата на децата с късна БХ отразява двойно по-продължителния престой и по-продължителните инвазивни методи, използвани за поддържане на тези деца, въпреки че неонаталния сепсис самостоятелно може да допринесе за развитието на БПД и БХ. Подобно обяснение е валидно и за по-тежкото постнатално изоставане в теглото – от една страна отразява лошото хранене по време на тежкото клинично състояние, от друга страна самостоятелно може да е рисков фактор. Въпреки че мултивариантния анализ установява слаба връзка на БХ само с продължителността на механичната вентилация, вероятно самата тя е резултат от тежестта на останалите състояния. Ясно се демонстрира обаче негативния ефект върху детето от комбинацията на тежка по степен БПД и късна БХ. В нашата серия 41% от децата с късна БХ са починали до 1-годишна възраст, като преживяемостта от 59% се запазва непроменена през втората година.

Резултатите съответстват на съобщените в литературата, макар че в нашата група всички деца са починали през първата година. Епидемиологичните проучвания при деца с тежка БПД установяват, че 20% от починалите преди 36г.с. и 18% от починалите след 36г.с. имат на БХ (срещу 8% и 3% съответно при преживелите). [114]

Значението на БХ за недоносените деца е безспорно, както и използването на ехокардиографията като метод за диагноза и проследяване. Неясноти съществуват относно рисковата популация и времето на изследване. Може да се спекулира, че ранното диагностициране и евентуално ранно лечение биха променили прогнозата на заболяването. Въпросът дали да се скринират всички деца или само избрана популация остава дискутабилен. Масовият скрининг не се провежда дори при налични ресурси в развитите страни. В този аспект търсенето на най-важните рискови фактори в комбинация с най-рисковите периоди за поява на БХ вероятно би предоставил оптимален скрининг на рисковата група деца.

Del Cerro и съавтори предлагат скрининг само на децата с умерена/тежка БПД на възраст 2 месеца, 4-6 месеца и 10-12 месеца с оглед идентифициране и на съпътстващите кардио-васкуларни аномалии. [74] По-скорошно сравнение на практиките между 133 неонатални академични центъра в САЩ и Канада показва, че 82% в САЩ и 62% в Канада провеждат скрининг за БПД-БХ, но само около 50% имат скринингов протокол. За скрининг в САЩ използват ЕхоКГ (72%) и комбинация със серумни маркери (20%), докато в Канада 100% разчитат на ЕхоКГ. Времето за скрининг е най-често около 36 седмица ПМА, като скрининг при симптоми се извършва на всяка възраст. Над 60% нямат протокол за поведение при БХ. Сърдечната катетеризация се използва рядко за диагноза, въпреки широката ѝ достъпност. [193]

В последните години са публикувани резултатите от две скринингови програми сред деца с екстремно ниско тегло. Едната включва 188 деца с тегло при раждане под 1000г и при нея скринингът се провежда или при

изписването, или при диагностицирането на БПД в зависимост от клиничната характеристика на детето и впоследствие се проследяват ехокардиографски поне още 1 път след изписването. Установява се, че 41% от случаите на БХ се диагностицират след изписването. Освен това 32% от децата нямат умерена/тежка БПД. Авторите заключват, че е необходим скрининг на всички недоносени новородени с екстремно ниско тегло. [160]

Втората програма проследява на 36-38 седмица 204 деца с БПД, родени преди 32г.с, или деца без БПД, с тегло при раждане под 750г и клинично подозрение за БХ. Установява се честота на БХ от 28% сред децата с БПД и 11% сред децата без БПД. Като рискови фактори за БХ се идентифицират НЕК при деца без БПД и НЕК, ИВК и АСД при деца с БПД. Скринингът на децата с рискови фактори без БПД и на деца с тегло при раждане под 840г с БПД дава 84% сензитивност за откриване на БХ и 43% по-малко ехокардиографски изследвания. Авторите заключват, че деца без наличие на рискови фактори може да не се нуждаят от ехокардиографски скрининг. [260]

При обсъждане резултатите от тези проучвания трябва да се вземат предвид и критериите за диагноза на БХ. В зависимост от използваните такива в проучването на Weismann например честотата на БХ спада от 28% (при дефиниране според градиента на трикуспидална регургитация и наличието на плоско движение на междукамерния септум) на 10% (при използване на различни стойности лявовентрикулния крайносистолен индекс на ексцентричност, които маркират различна степен на плоско движение на междукамерния септум). [260] Mourani също намира различна честота според използвания критерий – 42% БХ на 7-я ден според критерии, включващи фиксирано систолно налягане в ДК, наличие на шънт и всяка деформация на междукамерния септум, и 13-14% при използването на два алтернативни критерия (само умерено/силно изразено плоско движение на междукамерния септум или без включване на движението на междукамерния септум). [175] Това налага прецизиране на използваните ехокардиографски критерии за

диагноза и провеждане на допълнителни проучвания, които да унифицират и да определят прогностичната стойност на всеки един критерий.

За нашата страна проследяването на недоносените деца според индивидуален медико-социален план през първите 6 месеца от живота, което включва и преглед от детски кардиолог, е стъпка за идентифициране и проследяване на рисковата група деца, а анализът на резултатите от тази програма би позволил изготвяне на скринингова стратегия.

3. Лечение на белодробната хипертония, асоциирана с БПД

Както подборът на рисковата група и времето за скрининг са дискутабилни въпроси, така съществуват неясноти относно кого, кога и дали да се лекува с белодробни вазодилататори. В описаните от нас случаи комбинираното лечение от силденафил и инхалаторен азотен оксид доведе до редукция на БХ, много добър клиничен ефект по отношение на оксигенацията, въпреки невъзможността за прекратяване на механичната вентилация в края на лечението с инхалаторен азотен оксид. Впоследствие се наблюдава нормализиране на белодробното налягане при лечение само със силденафил. Лечението само със силденафил също доведе до намаляване и нормализиране на БХ. Преживяемостта при лекуваните с белодробен вазодилататор деца обаче е 44% - по-ниска от тази на цялата група и отразява подбора на най-тежко болните деца. Въпреки че белодробната хипертония показва тенденция за намаляване в резултат на лечението, тежките белодробни изменения от БПД са причина за летален изход. Тези данни подкрепят тезата, че БПД и БХ са отделни заболявания и всяко има собствен ход, като същевременно взаимно си влияят. Може да се спекулира и с момента на започване на лечение (39-40 седмица за нашата група) – дали по-ранното приложение би довело до по-благоприятен изход. В отделни публикувани малки серии обаче приложението на силденафил започва средно на 41-49 седмици постменструална възраст и успехът му също зависи от тежестта на БПД и наличието на съпътстващи

кардиоваскуларни аномалии. [174, 185] Дали силденафил може да намали смъртността от БПД-асоциирана БХ остава въпрос на бъдещи проучвания.

VIII. ИЗВОДИ

1. ППАХН е заболяване с мултифакторна етиология, най-често вторична на паренхимно белодробно заболяване. Честотата му се задържа относително постоянна. Мъжкият пол и оперативното родоразрешение са фактори, които са представени при $\frac{1}{2}$ от изследваната група.
2. В над 90% от случаите ППАХН е умерена или тежка по степен. При вродените заболявания и първични форми на ППАХН етиологията е водещ фактор за тежест и определя прогнозата на заболяването.
3. Оптимизиране на вентилацията и циркулаторна поддръжка могат да повлияят случаите на ППАХН с лека и умерена степен. Тежката ППАХН изисква използване на вазодилаторно лечение, на други вентилаторни методи и многократно приложение на сурфактант. Циркулаторната поддръжка с вазоактивни медикаменти е необходима както за лечение на основното заболяване, така и за корекция на евентуални странични ефекти на вазодилаторната терапия. Тъй като ППАХН е най-често вторична, лечение на основното заболяване е есенциален компонент.
4. Лечението с магнезиев сулфат е достъпно и ефективно при липса на други терапевтични възможности. Успехът му зависи от етиологичния тип на ППАХН. Страничните ефекти трябва да бъдат познани и могат да бъдат контролирани. Добавянето на втори вазодилатор – инхалаторен азотен оксид или силденафил невинаги може да подобри изхода на ППАХН, но е алтернатива при тежки форми или бавно подобрене на оксигенацията. Самостоятелното използване на инхалаторен азотен оксид може да бъде свързано с бърз и траен ефект, без проява на странични ефекти.
5. Прогнозата на ППАХН се определя от етиологията, тежестта на ППАХН и от наличието на ОБУ.

6. Най-рисковата група за развитие на БПД-асоциирана БХ са деца с екстремно ниска г.в. или с малко за г.в. тегло. Сред децата с умерена и тежка БПД се установи ниска честота на приложение на антенатални кортикостероиди. Пренаталните инфекции при майката създават риск за развитие на тежка БПД и асоциирана с нея БХ.
7. Началният клиничен курс на децата с БПД-асоциирана БХ се отличава с по-тежко протичане на РДС и наподобява този на децата, развиващи впоследствие тежка БПД. Продължителната механична вентилация е самостоятелен рисков фактор за развитие на БХ и отразява тежестта на БПД и съпътстващите постнатални усложнения като късен неонатален сепсис и растежна ретардация.
8. БПД-асоциираната БХ е предимно умерена по тежест и често е съпътствана от други кардиоваскуларни аномалии – ПАК, периферни пулмонални стенози. БХ повишава риска за сериозни заболявания – тежка БПД и за смърт.
9. Силденафил е ефективна терапевтична възможност при деца с персистираща кислородозависимост и БПД-асоциирана БХ. Продължителното му приложение е свързано с редукция и нормализиране на БХ, без проява на странични ефекти. Инхалаторният азотен оксид може да бъде спасително лечение при тежки обострения на основното заболяване.

IX. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ППАХН е заболяване с ниска честота, но с тежко протичане и висока смъртност. Ранното разпознаване и адекватно лечение имат потенциал да подобрят прогнозата и да намалят усложненията при ППАХН. Изложеното проучване представя серия от деца с ППАХН, лекувани за почти 20-годишен период. Потвърди се наличието на най-рискова популация за развитие на заболяването. Промяната в структурата на етиологията за периода наподобява описаната в литературата и отразява промени в акушерските и неонатологични практики за последните години. Анализът на методите за диагноза на заболяването - клиничен и инструментален, показва че клиничното състояние корелира с ехокардиографската находка в умерена степен и двете възможности се допълват взаимно при определяне обема на лечение. Това обуславя необходимостта от колаборацията на неонатолози и детски кардиолози, както и въвеждането на таргетна ехокардиография в бъдеще. Описан е ефектът на различни терапевтични възможности според тежестта на заболяването, включително опитът с използване на вазодилаторно лечение – инхалаторен азотен оксид, силденафил и магнезиев сулфат, като последният е прилаган върху голяма серия новородени. В България лечението с инхалаторен азотен оксид е въведено отскоро и въпреки високата му цена се очаква да подобри прогнозата на децата с ППАХН. Същевременно използването на алтернативни и достъпни средства дава възможност за провеждане на лечение до транспортирането на децата в център с възможност за приложение на инхалаторен азотен оксид или за лечение при невъзможност за транспорт. Анализът на групата позволи да се идентифицират рискови фактори, свързани с неблагоприятен изход.

Белодробната хипертония при недоносените деца е състояние, което допринася значимо за тежестта и смъртността от БПД. Проследяването на бременността и профилактиката на недоносеността могат да премахнат част

от рисковите фактори за възникване на БХ. Идентифицирането на рисковата популация деца и провеждането на ехокардиографски скрининг за БХ пък биха направили възможно по-ранното откриване на белодробната хипертония и започване на по-ранно лечение. Нашето проучване има някои ограничения, породени от ретроспективния му характер и селекцията на изследваната група. Проследяването на група с патология, чиито етиология, диагностика и лечение са дискутабилни, обаче допринася за изясняване значението ѝ за недоносените деца. Проучването не успя да идентифицира независим рисков фактор, свързан с развитието на БХ при деца с БПД, но очерта клиничния ход и проблемите, които поражда самата патология, както и важността на провеждането на ехокардиографски скрининг и използването на стриктни критерии за диагноза. Лечението е продължително, клиничният ефект от него настъпва бавно, провежда се от неонатолози, в тясна колаборация с детски кардиолози. Използването на белодробни вазодилататори като инхалаторен азотен оксид и силденафил би могло да увеличи преживяемостта на лекуваните деца. Дали това би подобрило прогнозата на децата с БПД и БХ е въпрос, чийто отговор предстои да разберем. След изписването от болница тези деца имат необходимост от продължително проследяване.

На базата на данните от литературата и резултатите от проведеното проучване и разработихме два алгоритъма – за поведение при ППАХН и при БХ, асоциирана с БПД.

1. Поведение при ППАХН (Приложение 1)

- При наличие на хипоксемична дихателна недостатъчност започване на респираторно подпомагане, при необходимост сърфактант терапия, оценка на хемодинамичния статус, провеждане на диагностични изследвания за уточняване на диагнозата. Персистираща хипоксемия е индикация за ЕхоКГ с оглед отхвърляне на ВСМ с Д-Л шънт.

- Клинични белези за ППАХН са предуктална TcSatO₂ под 92% при FiO₂ над 0,6, флукутираща хипоксемия, разлика в пре- и постдуктална TcSatO₂ над 10%, предуктален КСИ над 12,5, както и липса на подобрене от оптимизиране на вентилацията или влошаване.
- Ехокардиографски белези за ППАХН са Д-Л или кръстосан шънт през ПАК и ФО, повишено налягане в белодробната артерия, наличие на пресорен градиент през трикуспидалната клапа, оценен според скоростта на трикуспидалния джет, плоско или парадоксално движение на междукламерния септум, белези на дясновентрикулна дилатация.
- При наличие на клинични и ехокардиографски белези на тежка ППАХН е индицирана белодробна вазодилаторна терапия, преминаване към високочестотен режим на обдишване, допълнително приложение на сурфактант, кортикостероид.
- Вазодилаторното лечение започва с инхалаторен азотен оксид, когато е възможно, при деца с г.в. над 34г.с. в начална доза 20ppm и постепенна редукция след настъпване на ефект при мониториране нивата на метхемоглобин, с препоръчителна продължителност до 96 часа.
- Алтернативни възможности – магнезиев сулфат и.в. 200мг/кг натоварваща доза и 30-50мг/кг поддържаща доза при контрол на сърдечната честота, кръвното налягане и електролити и продължителност до нормализиране на кръвните газове и стабилизиране на оксигенацията с възможност за намаляване на FiO₂; силденафил перорално в доза 0,5-2мг/кг през 6-часови интервали, като се стартира от ниска доза и постепенно се повишава при контрол на кръвното налягане.

2. Скрининг и поведение при БХ, асоциирана с БПД (Приложение 2)

- Ехокардиографско изследване между 7-я и 14-я ден за децата с рискови фактори – г.в. ≤ 26 седмици, МГВ, олигохидрамнион, високи кислородни нужди.

- Децата с БХ подлежат на агресивно лечение на респираторното заболяване – оптимизиране на вентилацията, адекватно хранене, при необходимост – вазодилаторно лечение.
- На 36 седмици ПМВ да се скринират повторно децата с рискови фактори без БХ при първото изследване, както и деца с умерена/тежка БПД, с необходимост от механична вентилация, наличие на цианотични епизоди, хиперкапния от КАС, с лош постнатален растеж.
- Децата с БХ провеждат насочено лечение за БПД – кислород, респираторно подпомагане, КС; цели се TcSatO₂ 93-97%; според ехокардиографската тежест се провежда лечение с белодробен вазодилатор.
- При повлияване вазодилаторното лечение продължава, контролни прегледи през 4-6 месеца;
- При липса на ефект преоценка на терапията, допълнителни изследвания.
- Децата с рискови фактори и без БХ на 36г.с. да се скринират още веднъж 4-6 месеца след първото изследване.

Х. ПРИНОСИ

Приноси с оригинален характер

1. За първи път в страната се прави анализ на етиологията, рисковите фактори, клиничната и ехокардиографска характеристика при деца с пулмонална артериална хипертония, изявена в неонаталния период.
2. Анализирани са връзката между клинично-лабораторни и инструментални методи за диагноза, оценена е ефективността на различни белодробни вазодилататори в серия новородени деца с ППАХН. Броят на децата в групата, лекувана с магнезиев сулфат, я прави една от най-големите, описвани в литературата.
3. Анализирано е значението на БПД – асоциираната БХ за клиничния ход и прогнозата на преждевременно родени деца с БПД. Представени са възможностите на лечение с белодробни вазодилататори в тази възраст.

Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърди се значението на етиологията и тежестта на ППАХН за отговора към лечение и за прогнозата на заболяването.
2. Потвърди се наличието на зависимост между клиничното протичане и ехокардиографската находка при ППАХН.
3. Потвърди се мултифакторната етиология на БПД – асоциираната БХ сред рисковата популация преждевременно новородени деца с БПД.
4. Потвърди се, че БХ утежнява протичането на БПД и влошава прогнозата.

Приноси с приложен характер

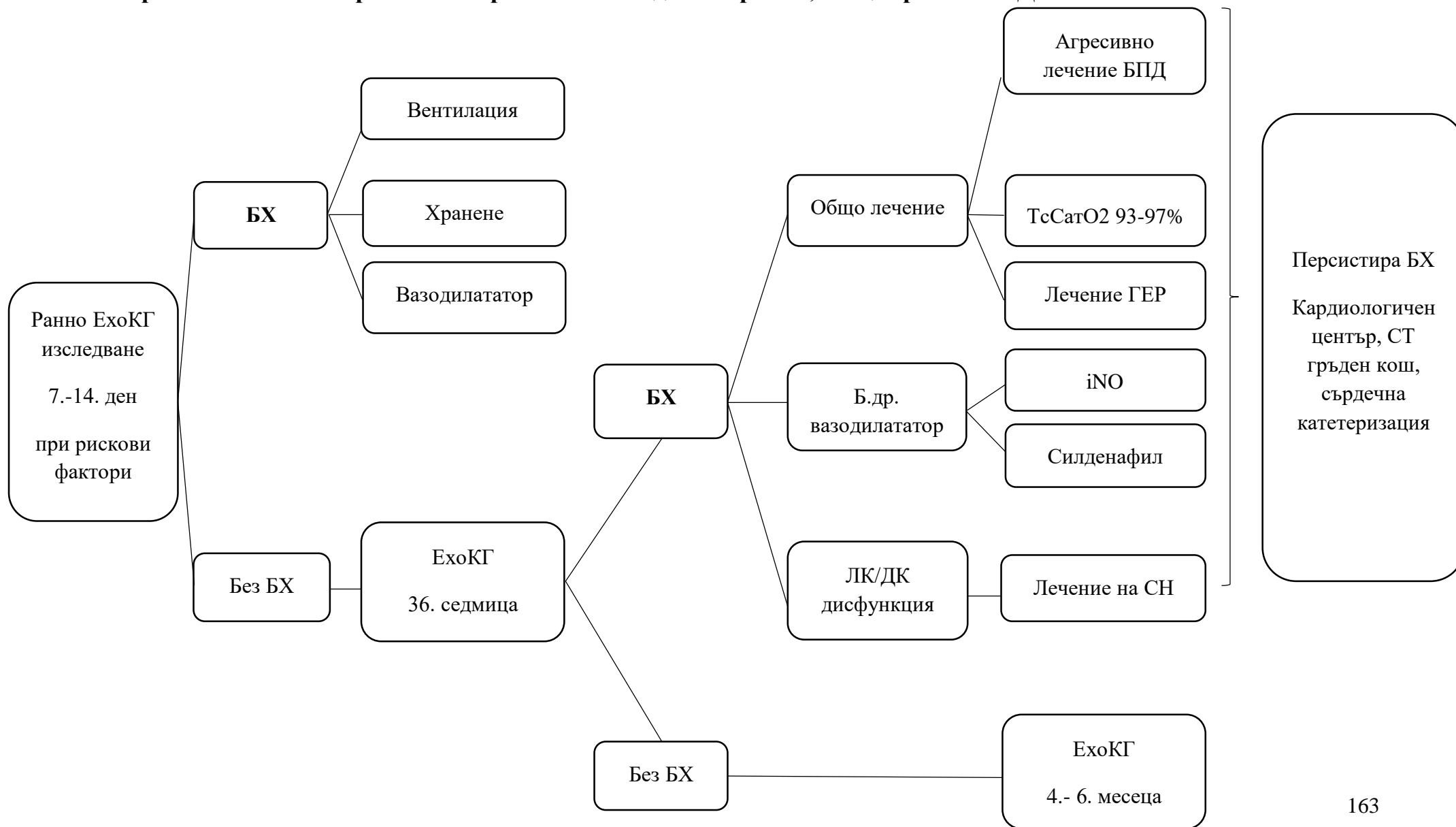
1. Предложен е диагностично-терапевтичен алгоритъм за поведение при ППАХН.
2. Предложен е алгоритъм за скрининг и поведение при БЦД - асоциирана БХ.

XI. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Алгоритъм за поведение при ППАХН.



Приложение 2. Алгоритъм за скрининг и поведение при БХ, асоциирана с БПД



ХІІ. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации

1. Tomova V, D. Vlahova, D. Diankova, R. Marinov, A. T. Dasheva-Dimitrova, R. Georgieva. Bronchopulmonary dysplasia – associated pulmonary hypertension in premature infants. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences. [под печат]
2. Томова В., Р. Георгиева, Д. Влахова, Д. Дянкова, С. Симеонова, В. Данкова. Лечение с инхалаторен азотен оксид при новородени с персистираща пулмонална хипертония – два клинични случая. Педиатрия, 2018, 4, 43-45
3. Томова В., Р. Георгиева, З. Малинова, Д. Влахова, Д. Дянкова, Ст. Симеонова. Персистираща белодробна артериална хипертония – терапевтични аспекти. Педиатрия, 2016, 3, 50-52;

Участия в конгреси и конференции с посочената тема

1. Томова В. Георгиева Р. Медикаментозно лечение на персистиращата белодробна хипертония. Трета Национална педиатрична конференция „Профилактика, диагностика и терапия в детскоюношеската възраст“, 19-22.04.2018г, Несебър
2. Tomova V., D. Vlahova, R. Georgieva, Z. Malinova, R. Marinov. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. 28th Annual Meeting of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care, 6-9.06.2017, Lisbon, Portugal
3. Томова В., Д. Влахова, Р. Георгиева, З. Малинова, Р. Маринов, Ст. Симеонова, Д. Дянкова. Персистираща белодробна артериална

хипертония при недоносени деца с бронхопулмонална дисплазия. III-ти Национален конгрес по неонатология с международно участие, 11-13.11.2016г, Пловдив

4. Томова В., З. Малинова, Д. Влахова, Д. Дянкова, Ст. Симеонова, М. Рангелова, Р. Георгиева. Персистираща белодробна артериална хипертония - терапевтични аспекти. научно-практическа конференция “Актуални проблеми в неонатологията – белодробна патология” 2-4.10.2015г., Варна

ХІІІ. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Бранков О., Шивачев Хр., Георгиев Ц., Гаврилова Н., Антонова Д., Вродена хирургична патология с проява на остър респираторен дистрес синдром в неонаталния период, изискваща оперативно лечение, Наука Пулмонология, 2015; 3, 5-13
2. Велев Р. Медико-социални проблеми при Цезаровото сечение – управление на риска. Дисертационен труд за придобиване на научно-образователна степен „Доктор“. 2018
3. Вескова-Бояджиева. Честота и клиничко-лабораторни характеристики на гестационния захарен диабет сред рисковата група от бременни, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“. 2013
4. Радулова П., Л. Вакрилова, Б. Слънчева, Р. Маринов, В. Златков. Лечение с инхалаторен азотен оксид на персистираща белодробна хипертония при новородени деца. Акушерство и гинекология, 2016, 4, 58-62
5. Томова В., Р. Георгиева, Д. Влахова, Д. Дянкова, С. Симеонова, В. Данкова. Лечение с инхалаторен азотен оксид при новородени с персистираща пулмонална хипертония – два клинични случая. Педиатрия, 2018, 4, 43-45
6. Abman SH, Accurso FJ. Acute effects of partial compression of ductus arteriosus on fetal pulmonary circulation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 1989, 257: H626–H634.
7. Abu-Osba YK. Treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn: update. Arch Dis Child. 1991;66(1 Spec No):74–77.

8. Abu-Osba YK, Galal O, Manasra K, Rejjal A. Treatment of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn with magnesium sulphate. *Archives of Disease in Childhood*. 1992;67(1 Spec No):31-35.
9. Aggarwal S, Natarajan G. Echocardiographic correlates of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Early Hum Dev*. 2015 Apr;91(4):285-9.
10. Ahmed T, Abqari S, Shahab T, Ali SM, Firdaus U, Khan IA. Prevalence and outcome of pulmonary arterial hypertension in newborns with perinatal asphyxia. *J Clin Neonatol* 2018;7:63-6
11. Al Omar S, Salama H, Al Hail M, Al Rifai H, Bunahia M, El Kasem W, Siddiqui FJ, Dilawar M, Yassin H, Masud F, Mohamed A, Mansour A. Effect of early adjunctive use of oral sildenafil and inhaled nitric oxide on the outcome of pulmonary hypertension in newborn infants. A feasibility study. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016;9(3):251-9.
12. Alano MA, Ngougma E, Ostrea E, Konduri GG. Analysis of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Meconium and Its Relation to Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics*. 2001; Volume 107 / issue 3
13. Al-Ghanem G, Shah P, Thomas S, Banfield L, El Helou S, Fusch C, Mukerji A. Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a meta-analysis. *J Perinatol*. 2017 Apr;37(4):414-419.
14. An HS, Bae EJ, Kim GB, Kwon BS, Beak JS, Kim EK, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean Circ J*. 2010;40:131–136.
15. Anadkat J S, M W Kuzniewicz, B P Chaudhari, F S Cole & A Hamvas. Increased risk for respiratory distress among white, male, late preterm and term infants. *Journal of Perinatology* 2012; 32, 780–785
16. Anandarajan M, Paulraj S, Tubman R. ABCA3 Deficiency: an unusual cause of respiratory distress in the newborn. *The Ulster Medical Journal*. 2009;78(1):51-52.

17. Araujo OR, Albertoni Ade C, Lopes VA, Louzada ME, Lopes AO, Cabral EA, Afonso MR, Araujo MC. Cesarean deliveries and other risks for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008 Dec;20(4):394-7.
18. Backes CH, Reagan PB, Smith CV, Jadcherla SR, Slaughter JL. Sildenafil Treatment of Infants With Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension. *Hosp Pediatr*. 2016 Jan;6(1):27-33.
19. Bailey F, Wake Z, Eckersley L, et al G150 Echocardiographic characteristics of neonates requiring inhaled Nitric Oxide (iNO) *Archives of Disease in Childhood* 2016;101:A78.
20. Baker CD, Seedorf GJ, Wisniewski BL, et al. Endothelial colony-forming cell conditioned media promote angiogenesis in vitro and prevent pulmonary hypertension in experimental bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2013;305(1):L73-L81.
21. Bakr A, Eid R, Allam NA, Saleh H. Neonatal Acute Kidney Injury: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Journal of Nephrology Research* 2018; 4(1): 130-134
22. Banaschewski BJ, Veldhuizen EJ, Keating E, et al. Antimicrobial and biophysical properties of surfactant supplemented with an antimicrobial peptide for treatment of bacterial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3075–3083.
23. Bandiya P, Nangia S, Saili A. Surfactant Lung Lavage vs. Standard Care in the Treatment of Meconium Aspiration Syndrome-A Randomized Trial. *J Trop Pediatr*. 2019 Apr 1;65(2):114-121.
24. Baquero H, Neira F, Venegas ME, Sola A, Soliz A. Outcome at 18 months of age after sildenafil therapy for refractory neonatal hypoxemia. *E-PAS* 2005;57:2119.

25. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):1077-83.
26. Barrington KJ, Finan N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD000399.
27. Barrington KJ, Finan N. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD000509.
28. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, Sastry BK, Pulido T, Layton GR, Serdarevic-Pehar M, Wessel DL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):324-34.
29. Bassler D, Choong K, McNamara P, Kirpalani H. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. *Biol Neonate*. 2006;89(1):1-5.
30. Basu S, Kumar A, Bhatia BD, Satya K, Singh TB. Role of steroids on the clinical course and outcome of meconium aspiration syndrome-a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2007 Oct;53(5):331-7.
31. Baumert, M., Fiala, M., Walencka, Z. et al. Cesarean delivery and respiratory distress in late preterm and term infants. *Cent. Eur.j.med.* 2012; 7: 230.
32. Ben JN, Mnif K, Khaldi A, Bouziri A, Belhadj S, Hamdi A. High-frequency oscillatory ventilation in term and near-term infants with acute respiratory failure: early rescue use. *Am J Perinatol*. 2006 Oct;23(7):403-11.
33. Berenz A, Vergales JE, Swanson JR, Sinkin RA. Evidence of Early Pulmonary Hypertension Is Associated with Increased Mortality in Very Low Birth Weight Infants. *Am J Perinatol*. 2017 Jul;34(8):801-807.
34. Berti A, Janes A, Furlan R, Macagno F. High prevalence of minor neurologic deficits in a long-term neurodevelopmental follow-up of children with severe

- persistent pulmonary hypertension of the newborn: a cohort study. *Ital J Pediatr.* 2010;36:45.
35. Bezerra CT, Vaz Cunha LC, Libório AB. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Apr;28(4):901-9.
 36. Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlo WA, Ambalavanan N. Prospective Analysis of Pulmonary Hypertension in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2012;129(3):e682-e689.
 37. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov 15; 164(10 Pt 1):1971-80.
 38. Bhutta ZA, Yusuf K. Early-onset neonatal sepsis in Pakistan: a case control study of risk factors in a birth cohort. *Am J Perinatol.* 1997 Oct;14(9):577-81.
 39. Bin-Nun A, Schreiber. Role of iNO in the modulation of pulmonary vascular resistance *Journal of Perinatology.* 2008; 28, S84–S92;
 40. Bishop NB, Stankiewicz P, Steinhorn RH. Alveolar Capillary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2011;184(2):172-179.
 41. Boo NY, Rohana J, Yong SC, Bilkis AZ, Yong-Junina F. Inhaled nitric oxide and intravenous magnesium sulphate for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Singapore Med J.* 2010 Feb;51(2):144-50.
 42. Boucherat O et al. Surfactant maturation is not delayed in human fetuses with diaphragmatic hernia. *PLoS Med.* 2007.
 43. Brannon TS, North AJ, Wells LB, Shaul PW. Prostacyclin synthesis in ovine pulmonary artery is developmentally regulated by changes in cyclooxygenase-1 gene expression. *J Clin Invest.* 1994 May; 93(5):2230-5.

44. Brogden KA. Changes in pulmonary surfactant during bacterial pneumonia. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1991 May;59(4):215-23.
45. Byers HM, Dagle JM, Klein JM, et al. Variations in CRHR1 are Associated with Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatric research*. 2012;71(2):162-167.
46. Chandran S, Haqueb ME, Wickramasinghe HT, Wint Z. Use of magnesium sulphate in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Trop Pediatr*. 2004 Aug;50(4):219-23.
47. Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital Diaphragmatic hernia – a review. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*. 2017;3:6.
48. Chandrasekharan, P.; Kozielski, R.; Kumar, V.H.; Rawat, M.; Manja, V.; Ma, C.; Lakshminrusimha, S. Early Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants: Is there a Rationale for Selective Approach? *Am. J. Perinatol*. 2017, 34, 428–440.
49. Check J, Gotteiner N, Liu X, et al. Fetal Growth Restriction and Pulmonary Hypertension in Premature Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2013;33(7):553-557.
50. Chester M, Seedorf G, Tourneux P, et al. Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator, augments cGMP after oxidative stress and causes pulmonary vasodilation in neonatal pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301(5):L755–L764.
51. Chiavaroli V, Castorani V, Guidone P, et al. Incidence of infants born small- and large-for-gestational-age in an Italian cohort over a 20-year period and associated risk factors. *Ital J Pediatr*. 2016;42:42.
52. Chien LN, Chiou HY, Wang CW, Yeh TF, Chen CM. Oligohydramnios increases the risk of respiratory hospitalization in childhood: a population-based study. *Pediatr Res*. 2014;75(4):576-81.

53. Chock et al. Inhaled Nitric Oxide for Preterm Premature Rupture of Membranes, Oligohydramnios, and Pulmonary Hypoplasia *American Journal of Perinatology* 2009; 26(4):317-22
54. Choi EK, Jung YH, Kim HS, Shin SH, Choi CW, Kim EK, Kim BI, Choi JH. The Impact of Atrial Left-to-Right Shunt on Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Moderate or Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Neonatol.* 2015 Oct;56(5):317-23.
55. Choi EK, Shin SH, Kim EK, Kim HS. Developmental outcomes of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension at 18-24 months of corrected age. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):26.
56. Choi HJ, Hahn S, Lee J, Park BJ, Lee SM, Kim HS, Bae CW. Surfactant lavage therapy for meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2012; 101; 3: 183–191.
57. Choi YB, Lee J, Park J, Jun YH. Impact of Prolonged Mechanical Ventilation in Very Low Birth Weight Infants: Results From a National Cohort Study. *J Pediatr.* 2017 Nov 30. pii: S0022-3476(17)31453-1.
58. Chotigeat U, Champrasert M, Khorana M, Sangtaweasin V, Kanjanapattanakul W. Iloprost inhalation for the treatment of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn, experience at QSNICH. *J Med Assoc Thai.* 2014 Jun;97 Suppl 6:S89-94.
59. Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr.* 1994 Mar;124(3):447-54.
60. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, Roy BJ, Keszler M, Kinsella JP. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N Engl J Med.* 2000 Feb 17;342(7):469-74.

61. Collaco, Joseph M, Gul H. Dadlani, Melanie K. Nies, Jenny Leshko, Allen D. Everett, Sharon A. McGrath-Morrow. Risk Factors and Clinical Outcomes in Preterm Infants with Pulmonary Hypertension. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0163904.
62. Compernelle V, Brusselmans K, Acker T, Hoet P, Tjwa M, Beck H, Plaisance S, Dor Y, Keshet E, Lupu F, Nemery B, Dewerchin M, Van Veldhoven P, Plate K, Moons L, Collen D, Carmeliet P. Loss of HIF-2alpha and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. *Nat Med*. 2002 Jul;8(7):702-10. Epub 2002 Jun 10
63. Cornfield DN, Maynard RC, deRegnier RA, Guiang SF 3rd, Barbato JE, Milla CE. Randomized, controlled trial of low-dose inhaled nitric oxide in the treatment of term and near-term infants with respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pediatrics*. 1999 Nov;104(5 Pt 1):1089-94.
64. Cuna A, Kandasamy J, Sims B. B-type natriuretic peptide and mortality in extremely low birth weight infants with pulmonary hypertension: a retrospective cohort analysis. *BMC pediatrics*. 2014;14:68.
65. Curtis J, Kim G, Wehr NB, Levine RL. Group B streptococcus, phospholipids, and pulmonary hypertension. *Journal of Perinatology*. 2011;31(Suppl 1):S24-S28.
66. da Costa DE, Nair AK, Pai MG, Al Khusaiby SM. Steroids in full term infants with respiratory failure and pulmonary hypertension due to meconium aspiration syndrome. *Eur J Pediatr*. 2001 Mar;160(3):150-3.
67. Daffa SH, Milaat WA. Role of magnesium sulphate in treatment of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Saudi Med J*. 2002 Oct;23(10):1266-9.
68. Danhaive O, Margossian R, Geva T, Kourembanas S. Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Dysfunction in Growth-Restricted,

- Extremely Low Birth Weight Neonates. *Journal of Perinatology*. 2005; volume25, pages495–499.
69. Dargaville PA, Copnell B, Mills JF, Haron I, Lee JK, Tingay DG, Rohana J, Mildenhall LF, Jeng MJ, Narayanan A, Battin MR, Kuschel CA, Sadowsky JL, Patel H, Kilburn CJ, Carlin JB, Morley CJ; lessMAS Trial Study Group. Randomized controlled trial of lung lavage with dilute surfactant for meconium aspiration syndrome. *J Pediatr*. 2011 Mar;158(3):383-389.e2.
 70. Davies EL., JS. Bell, S Bhattacharya. Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case–control study, *Hypertension in Pregnancy*, 2016; 35:4, 510-519.
 71. De Paepe ME, Mao Q, Powell J, et al. Growth of Pulmonary Microvasculature in Ventilated Preterm Infants. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;173(2):204-211.
 72. de Visser YP, Walther FJ, Laghmani el H, Boersma H, van der Laarse A, Wagenaar GT Sildenafil attenuates pulmonary inflammation and fibrin deposition, mortality and right ventricular hypertrophy in neonatal hyperoxic lung injury. *Respir Res*. 2009 Apr 29; 10():30.
 73. Del Cerro MJ, Abman S, Diaz G, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulmonary Circulation*. 2011;1(2):286-298.
 74. del Cerro MJ, Sabaté Rotés A, Cartón A, Deiros L, Bret M, Cordeiro M, Verdú C, Barrios MI, Albajara L, Gutierrez-Larraya F. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Jan;49(1):49-59.
 75. DeLuca, Cogo, E. Zecca, M. Piastra, D. Pietrini, A. Tridente, G. Conti, V.P. Carnielli. Intrapulmonary drug administration in neonatal and paediatric

- critical care: a comprehensive review. *European Respiratory Journal*. Mar 2011, 37 (3) 678-689;
76. Deshpande S, P Suryawanshi, Kl Ahya, R Maheshwari, Sr Gupta. Surfactant Therapy for Early Onset Pneumonia in Late Preterm and Term Neonates Needing Mechanical Ventilation. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017; Aug, Vol-11(8): SC09-SC12
 77. Distefano G, Sciacca P. Molecular physiopathogenetic mechanisms and development of new potential therapeutic strategies in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Italian Journal of Pediatrics*. 2015;41:6.
 78. El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 14;(12):CD002054.
 79. Eriksen V, Nielsen LH, Klokke M, Greisen Follow-up of 5- to 11-year-old children treated for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Acta Paediatr*. 2009 Feb;98(2):304-9.
 80. Evans N, Kluckow M, Currie A. Range of echocardiographic findings in term neonates with high oxygen requirements. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. 1998;78(2):F105-F111.
 81. Facco M, Nespeca M, Simonato M, Isak I, Verlato G, Ciambra G, et al. In Vivo Effect of Pneumonia on Surfactant Disaturated-Phosphatidylcholine Kinetics in Newborn Infants. *PLoS ONE*. 2014; 9(12): e93612.
 82. Fang AY, Guy KJ, König K. The effect of sildenafil on retinopathy of prematurity in very preterm infants. *J Perinatol*. 2013 Mar;33(3):218-21.
 83. Farrow KN, Lakshminrusimha S, Czech L, et al. SOD and inhaled nitric oxide normalize phosphodiesterase 5 expression and activity in neonatal lambs with persistent pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2010;299(1):L109-L116.

84. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59. Published 2013 Apr 20.
85. Field D, Elbourne D, Hardy P, Fenton AC, Ahluwalia J, Halliday HL, Subhedar N, Heinonen K, Aikio O, Grieve R, Truesdale A, Tomlin K, Normand C, Stocks J; INNOVO Trial Collaborating Group. Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide vs. ventilatory support without inhaled nitric oxide for infants with severe respiratory failure born at or near term: the INNOVO multicentre randomised controlled trial. *Neonatology.* 2007;91(2):73-82.
86. Fischer C, Rybakowski C, Ferdynus C, Sagot P, Gouyon JB. A Population-Based Study of Meconium Aspiration Syndrome in Neonates Born between 37 and 43 Weeks of Gestation. *Int J Pediatr.* 2012;2012:321545.
87. Flieger A, Gongab S, Faigle M, Mayer HA, Kehrer U, Mussotter J, Bartmann P, Neumeister B. Phospholipase A secreted by *Legionella pneumophila* destroys alveolar surfactant phospholipids. *FEMS Microbiol Lett.* 2000 Jul 15;188(2):129-33.
88. Galambos C, Sims-Lucas S, Abman SH. Histologic Evidence of Intrapulmonary Anastomoses by Three-Dimensional Reconstruction in Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Annals of the American Thoracic Society.* 2013;10(5):474-481.
89. Galli, S., Graz, M.B, Forcada-Guex, M., Muehlethaler, V. Jaunin, L. Tolsa, J.-F. Neuro-developmental follow-up of neonates treated with magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, vol. 1, no. 2, pp. 83-91, 2008
90. Gao Y., J. Usha Raj. Regulation of the Pulmonary Circulation in the Fetus and Newborn *Physiological Reviews* Oct 2010, 90 (4) 1291-1335.

91. George EM, Granger JP. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2011;24(9):964–969.
92. Gien J, Seedorf GJ, Balasubramaniam V, Markham N, Abman SH. Intrauterine pulmonary hypertension impairs angiogenesis in vitro: role of vascular endothelial growth factor nitric oxide signaling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1146–1153.
93. Gien J, Tseng N, Seedorf G, Roe G, Abman SH. Endothelin-1 Impairs Angiogenesis Through Rho-kinase Activation after Chronic Intrauterine Pulmonary Hypertension in Fetal Sheep. *Pediatric research*. 2013;73(3):252-262.
94. Gien J, Tseng N, Seedorf G, Roe G, Abman SH. Peroxisome proliferator activated receptor- γ -Rho-kinase interactions contribute to vascular remodeling after chronic intrauterine pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(3):L299–L308.
95. Gien J, Tseng N, Seedorf G, Kuhn K, Abman SH. Endothelin-1-Rho kinase interactions impair lung structure and cause pulmonary hypertension after bleomycin exposure in neonatal rat pups. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016 Dec 1;311(6):L1090-L1100.
96. Glick PL, et al. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia. III: Exogenous surfactant therapy for the high-risk neonate with CDH. *J Pediatr Surg*. 1992.
97. González A, Fabres J, D'Aprémont I, Urcelay G, Avaca M, Gandolfi C, Kattan J. Randomized controlled trial of early compared with delayed use of inhaled nitric oxide in newborns with a moderate respiratory failure and pulmonary hypertension. *J Perinatol*. 2010 Jun;30(6):420-4.
98. Greenough A, Khatriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatr Respir Rev*. 2005 Jun;6(2):111-6.

99. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal Corticosteroids for Women at Risk of Late Preterm Delivery. *The New England journal of medicine*. 2016;374(14):1311-1320.
100. Haas KM, Suzuki S, Yamaguchi N, Kato I, Ban K, Tanaka T, Fukuda S, Togari H. Nitric oxide further attenuates pulmonary hypertension in magnesium-treated piglets. *Pediatr Int*. 2002 Dec;44(6):670-4.
101. Hadzic, Devleta et al. Oxygen saturation index for assessment of respiratory failure in neonates. *Sanamed, [S.l.]*, 2018; v. 13, n. 2, p. 123-130.
102. Hanouni M, Bernal G, McBride S, Narvaez VRF, Ibe BO. Hypoxia and hyperoxia potentiate PAF receptor-mediated effects in newborn ovine pulmonary arterial smooth muscle cells: significance in oxygen therapy of PPHN . *Physiological Reports*. 2016;4(12):e12840.
103. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ*. 2008 Jan 12;336(7635):85-7.
104. Hansmann G, Fernandez-Gonzalez A, Aslam M, et al. Mesenchymal stem cell-mediated reversal of bronchopulmonary dysplasia and associated pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2012;2(2):170-181.
105. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 Jan;97(1):F8-F17.
106. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG, Clark RH, Bhuta T. High frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD002974.
107. Hernández-Díaz S, van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* (2007) 120(2):e272–8210.1542/peds.2006-3037

108. Herting E, O Mo"ller, JH Schiffmann, B Robertson. Surfactant improves oxygenation in infants and children with pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 1174± 1178.
109. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, et al. Respiratory Morbidity in Late Preterm Births. *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 2010;304(4):419-425.
110. Hilgendorff A, Reiss I, Ehrhardt H, Eickelberg O, Alvira CM. Chronic Lung Disease in the Preterm Infant. Lessons Learned from Animal Models. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 2014;50(2):233-245.
111. Ho JJ, Rasa G. Magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD005588. Review.
112. Hsieh TK, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Lin HC. Risk factors of meconium aspiration syndrome developing into persistent pulmonary hypertension of newborn. *Acta Paediatr Taiwan.* 2004 Jul-Aug;45(4):203-7.
113. Investigators of the Delhi Neonatal Infection Study (DeNIS) collaboration. Characterisation and antimicrobial resistance of sepsis pathogens in neonates born in tertiary care centres in Delhi, India: a cohort study *Lancet Glob Health* 2016; 4: e752–60
114. Jackson W, Hornik CP, Messina JA, et al. In-hospital outcomes of premature infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2017;37(7):853–856.
115. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Seminars in perinatology.* 2006;30:34–43.
116. Jaroensri S, Kamolvisit W, Nakwan N. Risk factor analysis of pneumothorax associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn in Thai neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Mar 28:1-6.

117. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun;163(7):1723-9.
118. Kadmon G, Schiller O, Dagan T, Bruckheimer E, Birk E, Schonfeld T. Pulmonary hypertension specific treatment in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Jan;52(1):77-83.
119. Kahveci H, Yilmaz O, Avsar UZ, Ciftel M, Kilic O, Laloglu F, Ozturk K. Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Dec;49(12):1205-13.
120. Kallapur SG¹, Bachurski CJ, Le Cras TD, Joshi SN, Ikegami M, Jobe AH. Vascular changes after intra-amniotic endotoxin in preterm lamb lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004 Dec;287(6):L1178-85.
121. Kamolvisit W, Jaroensri S, Ratchatapananakorn B, Nakwan N. Factors and Outcomes of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn Associated with Acute Kidney Injury in Thai Neonates. *Am J Perinatol.* 2018 Feb;35(3):298-304.
122. Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD005494.
123. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC, Mullen MP. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics.* 2007 Dec;120(6):1260-9.
124. Khorana M, Yookaseam T, Layangool T, Kanjanapattanakul W, Paradevisut H. Outcome of oral sildenafil therapy on persistent pulmonary hypertension of the newborn at Queen Sirikit National Institute of Child Health. *J Med Assoc Thai.* 2011 Aug;94 Suppl 3:S64-73.
125. Kieler Helle, Artama Miia, Engeland Anders, Ericsson Örjan, Furu Kari, Gislér Mika et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and

- risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ*. 2012; 344 :d8012
126. Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S29–S52.
 127. Kim DH, Kim HS, Choi CW, Kim EK, Kim BI, Choi JH. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2012;101(1):40-6.
 128. Kim SY, Pil Sang Lee, Sang Geel Lee. Study of the risk factors for pulmonary interstitial emphysema related to mechanical ventilator care. *Korean J Pediatr*. 2008 Nov;51(11):1179-1184.
 129. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, Redding GJ, deLemos RA, Sardesai S, McCurnin DC, Moreland SG, Cutter GR, Abman SH. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr*. 1997 Jul;131(1 Pt 1):55-62.
 130. Kinsella, John P. et al. Recommendations for the Use of Inhaled Nitric Oxide Therapy in Premature Newborns with Severe Pulmonary J *Pediatr*. 2016 Mar;170:312-4
 131. Klevebro, S, P Lundgren, U Hammar, L E Smith, M Bottai, M Domellöf, C Löfqvist, B Hallberg, and A Hellström. “Cohort study of growth patterns by gestational age in preterm infants developing morbidity.” *BMJ*. 2016; Open 6 (11): e012872.
 132. Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA, Singhal N, Wright LL, Van Meurs K, Stork E, Kirpalani H, Peliowski A; Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics*. 2004 Mar;113(3 Pt 1):559-64.

133. Konduri GG, Kim UO. Advances in the Diagnosis and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN). *Pediatric clinics of North America*. 2009;56(3):579.
134. Konduri GG, Sokol GM, Van Meurs KP, Singer J, Ambalavanan N, Lee T, Solimano A. Impact of early surfactant and inhaled nitric oxide therapies on outcomes in term/late preterm neonates with moderate hypoxic respiratory failure. *J Perinatol*. 2013 Dec;33(12):944-9.
135. König K, Barfield CP, Guy KJ, Drew SM, Andersen CC. The effect of sildenafil on evolving bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants: a randomised controlled pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Mar;27(5):439-44.
136. Kopincova J, Calkovska A. Meconium-induced inflammation and surfactant inactivation: specifics of molecular mechanisms. *Pediatr Res*. 2016 Apr;79(4):514-21.
137. Kugelman Amir, Andrew A. Colin Late Preterm Infants: Near Term But Still in a Critical Developmental Time Period *Pediatrics* Oct 2013, 132 (4) 741-751.
138. Kumar V H, A A Hutchison, S Lakshminrusimha, F C Morin III, R J Wynn, R M Ryan. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *Journal of Perinatology*. 2007; 27, 214–219.
139. Kunjunju AM, Gopagondanahalli KR, Chan Y, Sehgal A. Bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension: clues from placental pathology. *J Perinatol*. 2017 Dec;37(12):1310-1314.
140. Kurath-Koller S, Resch B, Kraschl R, Windpassinger C, Eber E. Surfactant Protein B Deficiency Caused by Homozygous C248X Mutation—A Case Report and Review of the Literature. *AJP Reports*. 2015;5(1):e53-e59.
141. Kwon HW, Kim HS, An HS, Kwon BS, Kim GB, Shin SH, Kim EK, Bae EJ, Noh CI, Choi JH. Long-Term Outcomes of Pulmonary Hypertension in

- Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology*. 2016;110(3):181-9.
142. Ladha F, Bonnet S, Eaton F, Hashimoto K, Korbitt G, Thébaud B Sildenafil improves alveolar growth and pulmonary hypertension in hyperoxia-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Sep 15; 172(6):750-6.
143. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Pulmonary vascular biology during neonatal transition. *Clin Perinatol*. 1999;26:601–19.
144. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH, Wedgwood S, Savorgnan F, Nair J, Mathew B, Gugino SF, Russell JA, Swartz DD. Pulmonary hemodynamics and vascular reactivity in asphyxiated term lambs resuscitated with 21 and 100% oxygen. *J Appl Physiol*. 2011;111:1441–7.
- 145.** Lamport I L.. Gershkovich, M. Ahmed, B. Weinberger, R. Schanler Do Pre- and Postnatal Growth Failure Increase the Severity of Bronchopulmonary Dysplasia or Pulmonary Hypertension in Preterm Infants? *Journal of the academy of nutrition and dietetics*. 2017; Volume 117, Issue 9, Supplement, Page A22
146. Laughon M, Allred EN, Bose C, et al. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics*. 2009;123(4):1124–1131.
147. Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Velázquez JR, et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:48.
148. Lee JE, Hillier SC, Knoderer CA. Use of sildenafil to facilitate weaning from inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension following surgery for congenital heart disease. *J Intensive Care Med*. 2008 Sep-Oct;23(5):329-34.
149. Limjoco J, Paquette L, Ramanathan R, Seri I, Friedlich P. Changes in mean arterial blood pressure during sildenafil use in neonates with meconium aspiration syndrome or sepsis. *Am J Ther*. 2015 Mar-Apr;22(2):125-31.

150. Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, Straube R, Rhines J, Chang CT. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. *J Pediatr.* 2002 Mar;140(3):306-10.
151. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *Survanta in Term Infants Study Group. J Pediatr.* 1998 Jan;132(1):40-7.
152. Louis D, Sundaram V, Mukhopadhyay K, Dutta S, Kumar P. Predictors of mortality in neonates with meconium aspiration syndrome. *Indian Pediatr.* 2014 Aug;51(8):637-40.
153. Ma, Liya et al. Potential Nutrients for Preventing or Treating Bronchopulmonary Dysplasia *Paediatric Respiratory Reviews* , 2017 Volume 22 , 83 - 88
154. Mahajan CN, Afolayan AJ, Eis A, Teng R-J, Konduri GG. Altered Prostanoid Metabolism Contributes to Impaired Angiogenesis in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatric research.* 2015;77(3):455-462.
155. Maneenil G, Thatrimontrichai A, Janjindamai W, Dissaneevate S. Effect of bosentan therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Neonatol.* 2017 Jul 11. pii: S1875-9572(17)30410-2.
156. Mankouski A, Kantores C, Wong MJ, Ivanovska J, Jain A, Benner EJ, Mason SN, Tanswell AK, Auten RL, Jankov RP Intermittent hypoxia during recovery from neonatal hyperoxic lung injury causes long-term impairment of alveolar development: A new rat model of BPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017 Feb 1;312(2):L208-L216.
157. Mann J., I. S. Farrukh, J. R. Michael Mechanisms by which endothelin 1 induces pulmonary vasoconstriction in the rabbit *Journal of Applied Physiology* Aug 1991, 71 (2) 410-416.

158. McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care*. 2006 Jun;21(2):217-22.
159. McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Jan;14(1):74-84.
160. Mehler K, Udink Ten Cate FE, Keller T, Bangen U, Kribs A, Oberthuer A. An Echocardiographic Screening Program Helps to Identify Pulmonary Hypertension in Extremely Low Birthweight Infants with and without Bronchopulmonary Dysplasia: A Single-Center Experience. *Neonatology*. 2018;113(1):81-88.
161. Meller S, Bhandari V. VEGF levels in humans and animal models with RDS and BPD: temporal relationships. *Exp Lung Res*. 2012;38(4):192–203.
162. Mertens Luc, Istvan Seri, Jan Marek, Romaine Arlettaz, Piers Barker, Patrick McNamara, Anita J. Moon-Grady, Patrick D. Coon, Shahab Noori, John Simpson, Wyman W. Lai, ; Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: Practice Guidelines and Recommendations for Training: Writing group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC), *European Journal of Echocardiography*, 2011; Volume 12, Issue 10, Pages 715–736
163. Mestan KK, Gotteiner N, Porta N, Grobman W, Su EJ, Ernst LM. Cord Blood Biomarkers of Placental Maternal Vascular Underperfusion Predict Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension. *J Pediatr*. 2017 Jun;185:33-41.
164. Mirza H, Ziegler J, Ford S, Padbury J, Tucker R, Lupton A. Pulmonary hypertension in preterm infants: prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2014 Nov;165(5):909-14.e1.

165. Mirza H, Garcia JA, Crawford E, Pepe J, Zussman M, Wadhawan R, Oh W. Natural History of Postnatal Cardiopulmonary Adaptation in Infants Born Extremely Preterm and Risk for Death or Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2018 Jul;198:187-193.e1.
166. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol*. 2012 Aug;32(8):608-13.
167. Mokra D, Mokry J, Drgova A, Bulikova J, Petraskova M, Calkovska A. Single-dose versus two-dose dexamethasone effects on lung inflammation and airway reactivity in meconium-instilled rabbits. *J Physiol Pharmacol*. 2007 Nov;58 Suppl 5(Pt 1):379-87.
168. Momtaz HE, Sabzehei MK, Rasuli B, Torabian S. The main etiologies of acute Kidney injury in the newborns hospitalized in the neonatal intensive care unit. *J Clin Neonatol* 2014;3:99-102
169. More K, Athalye-Jape GK, Rao SC, Patole SK Endothelin receptor antagonists for persistent pulmonary hypertension in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 18;(8):CD010531.
170. Morini F, Lally KP, Lally PA, Crisafulli RM, Capolupo I, Bagolan P. Treatment Strategies for Congenital Diaphragmatic Hernia: Change Sometimes Comes Bearing Gifts. *Frontiers in Pediatrics*. 2017;5:195.
171. Mota R, G Rocha, F Flor-de-Lima, H Guimarães. Persistent pulmonary hypertension – The neonatal period and evaluation at 2 years of age. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2016;5(1):e050119
172. Mourani PM, Ivy DD, Gao D, Abman SH. Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Nov 1;170(9):1006-13.
173. Mourani PM, Ivy DD, Rosenberg AA, Fagan TE, Abman SH Left ventricular diastolic dysfunction in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2008 Feb; 152(2):291-3.

174. Mourani PM, Sontag MK, Dunbar Ivy D, Abman SH. Effects of Long-term Sildenafil Treatment for Pulmonary Hypertension in Infants with Chronic Lung Disease. *The Journal of pediatrics*. 2009;154(3):379-384.e2.
175. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, et al. Early Pulmonary Vascular Disease in Preterm Infants at Risk for Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(1):87-95.
176. Mu YP, Huang QH, Zhu JL, Zheng SY, Yan FR, Zhuang XL, Sham JSK, Lin MJ. Magnesium attenuates endothelin-1-induced vasoreactivity and enhances vasodilatation in mouse pulmonary arteries: Modulation by chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Exp Physiol*. 2018 Apr 1;103(4):604-616.
177. Mugalu J, Nakakeeto MK, Kiguli S, Kaddu-Mulindwa DH. Aetiology, risk factors and immediate outcome of bacteriologically confirmed neonatal septicaemia in Mulago hospital, Uganda. *Afr Health Sci*. 2006;6(2):120–126.
178. Muniraman HK, AY Song, R Ramanathan et al. Evaluation of Oxygen Saturation Index Compared With Oxygenation Index in Neonates With Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e191179.
179. Nagiub M, Kanaan U, Simon D, Guglani L. Risk Factors for Development of Pulmonary Hypertension in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Paediatr Respir Rev*. 2017 Jun;23:27-32.
180. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Seminars in perinatology*. 2014;38(2):78-91.
181. Nakanishi H, Uchiyama A, Kusuda S. Impact of pulmonary hypertension on neurodevelopmental outcome in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *Journal of Perinatology*. 2016;36(10):890-896.
182. Nakwan N, Surassawadee Pithaklimnuwong Acute kidney injury and pneumothorax are risk factors for mortality in persistent pulmonary

- hypertension of the newborn in Thai neonates *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016; Vol. 29, Iss. 11.
183. Nakwan N, Jain S, Kumar K, Hosono S, Hammoud M, Yahia Elsayed Y, Ariff S, Hasan B, Khowaja W, Bing PW. An Asian multicenter retrospective study on persistent pulmonary hypertension of the newborn: incidence, etiology, diagnosis, treatment and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; Oct 14:1-11.
184. Natarajan CK, Sankar MJ, Jain K, Agarwal R, Paul VK. Surfactant therapy and antibiotics in neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2016;36 Suppl 1(Suppl 1):S49-54.
185. Nyp M, Sandritter T, Poppinga N, Simon C, Truog WE. Sildenafil citrate, bronchopulmonary dysplasia and disordered pulmonary gas exchange: any benefits? *J Perinatol*. 2012 Jan;32(1):64-9.
186. Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr*. 2002 Feb;140(2):183-91.
187. Parker TA. , Kinsella JP. Respiratory Failure in the Term Newborn In *Avery's diseases of the newborn*. -- 9th ed. / [edited by] Christine A. Gleason, Sherin U. Devaskar 2012
188. Patil, M.M., Lakhkar, B.B. and Patil, S.V. Dexamethasone and outcome of meconium aspiration syndrome: Vijayapur, Karnataka experience. *Sri Lanka Journal of Child Health*, 2018; 47(1), pp.21–26.
189. Perez M, Lakshminrusimha S, Wedgwood S, et al. Hydrocortisone normalizes oxygenation and cGMP regulation in lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012 Mar 15; 302(6): L595–L603.

190. Polin RA. , Waldemar A. C, Committee On Fetus And Newborn. Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress. *Pediatrics* Jan 2014, 133 (1) 156-163;
191. Pradhan DD, Meher BK, Panda SK, Samal D. Prevalence and factors affecting prognosis in neonates with acute kidney injury in a neonatal intensive care unit. *J Clin Neonatol* 2018;7:237-42
192. Prithviraj D, Reddy B, Deepthi, Abhijit. Laboratory Findings and Clinical Correlation in Assessing the Severity of Perinatal Asphyxia. *Int J Sci Stud* 2016;4(1):220-227.
193. Qasim A, A Jain, SK Jain. Bronchopulmonary Dysplasia Associated Pulmonary Hypertension – A Survey of Current Practices in USA and Canada. *Glob J of Ped & Neonatol Car.* 1(1): 2019. GJPNC.MS.ID.000504.
194. Radicioni M, Bruni A, Camerini P. Combination therapy for life-threatening pulmonary hypertension in a premature infant: first report on bosentan use. *Eur J Pediatr.* 2011 Aug;170(8):1075-8.
195. Raimondi F et al. Intravenous Magnesium Sulphate vs. Inhaled Nitric Oxide for Moderate, Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. A Multicentre, Retrospective Study *J Trop Pediatr* 54 (3), 196-199. 2007 Nov 29.
196. Rajadurai VS, N Ngiam, P Agarwal, TH Tan. Magnesium Sulphate Infusion for the Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatric Research.* 1999; 45, 316A–316A;
197. Ramachandrappa A, Rosenberg ES, Wagoner S, Jain L. Morbidity and Mortality in Late Preterm Infants with Severe Hypoxic Respiratory Failure on ECMO. *The Journal of pediatrics.* 2011;159(2):192-198.e3.
198. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, et al. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation.* 1996;94:1068-1073.

199. Rawat M, Chandrasekharan PK, Williams A, et al. Oxygen saturation index and severity of hypoxic respiratory failure. *Neonatology*. 2015;107(3):161–166.
200. Redfern Kathy M., Gail A. Rees, Jonathan H. Pinkney Maternal lifestyle factors and fetal macrosomia risk: a review *emj Repro Health*. 2016;2[1]:52–58.
201. Reiss I, Schaible T, van den Hout L, Capolupo I, Allegaert K, van Heijst A, Gorett Silva M, Greenough A, Tibboel D; CDH EURO Consortium. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology*. 2010;98(4):354-64.
202. Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):1297-304.
203. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic R eviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD004454.
204. Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC 3rd, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, Polin RA, Zwass MS, Zayek MM, Gross I, Heymann MA, Zapol WM. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Feb 27;336(9):605-10.
205. Rohana J, Boo NY, Chandran V, Sarvananthan R. Neurodevelopmental Outcome of Newborns with Persistent Pulmonary Hypertension. *The Malaysian Journal of Medical Sciences : MJMS*. 2011;18(4):58-62.
206. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Bose CL, Rondón MA, Ruiz G, Piñeros JG, Rojas C, Robayo G, Hoyos A, Celis LA, Torres S, Correa J; Columbian Neonatal Research Network. Randomized, multicenter trial of conventional ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for the early

- management of respiratory failure in term or near-term infants in Colombia. *J Perinatol.* 2005 Nov;25(11):720-4.
207. Roofthoof MT, Elema A, Bergman KA, Berger RM. Patient characteristics in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulm Med.* 2011;2011:858154.
208. Roth-Kleiner M, Wagner BP, Bachmann D, Pfenninger J Respiratory distress syndrome in near-term babies after caesarean section. *Swiss Med Wkly.* 2003 May 17; 133(19-20):283-8.
209. Rugolotto S., R. Beghini, I. Cogo, G. Sidoti, E. M. Padovani,1 A. Pietrobelli Epoprostenol for very low birth weight (VLBW) infants: a novel dilution protocol. *Ped. Med. Chir. (Med. Surg. Ped.)*, 2013, 35: 223-224
210. Samiee-Zafarghandy S, van den Anker JN, Laughon MM, et al. Sildenafil and retinopathy of prematurity risk in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2016;36(2):137–140.
211. Sanchez LS, de la Monte SM, Filippov G, Jones RC, Zapol WM, Bloch KD Cyclic-GMP-binding, cyclic-GMP-specific phosphodiesterase (PDE5) gene expression is regulated during rat pulmonary development. *Pediatr Res.* 1998 Feb; 43(2):163-8.
212. Sassano-Higgins S, Friedlich P, Seri I. A meta-analysis of dopamine use in hypotensive preterm infants: blood pressure and cerebral hemodynamics. *J Perinatol.* 2011 Oct;31(10):647-55.
213. Sayed A, Bisheer N. Outcome of oral sildenafil in neonatal persistent pulmonary hypertension of non-cardiac causes. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8(3):215-20.
214. Sehgal A, Malikiwi A, Paul E, Tan K, Menahem S. A new look at bronchopulmonary dysplasia: postcapillary pathophysiology and cardiac dysfunction. *Pulmonary Circulation.* 2016;6(4):508-515.

215. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, Kent AL. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2015, Aug, 136 (2) e463-e473
216. Semberova J, S M O'Donnell, J Franta and J Miletin Inhaled nitric oxide in preterm infants with prolonged preterm rupture of the membranes: a case series *Journal of Perinatology*. 2015; Apr, 35, 304-306
217. Seth SA, Soraisham AS, Harabor A. Risk factors and outcomes of early pulmonary hypertension in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Aug 21:1-6.
218. Shah N, Natarajan G, Aggarwal S. B-type natriuretic peptide: biomarker of persistent pulmonary hypertension of the newborn? *Am J Perinatol*. 2015 Sep;32(11):1045-9.
219. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10;(8):CD005494.
220. Shah P, Thompson K, Rao S Fetal Anemia With Persistent Pulmonary Hypertension: A Report of 3 Cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Apr;37(3):e204-5
221. Shaltout F, R. Hegazy, H. Aboulghara, LA Motelbb. Magnesium Sulphate Versus Sildenafil in the Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn *Int J Clin Pediatr*. 2012;1(1):19-24
222. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, et al . Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics*. 2008;121(2).
223. Sharma V, Berkelhamer S, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*. 2015;1:14.
224. Shaul PW, Farrar MA, Magness RR. Pulmonary endothelial nitric oxide production is developmentally regulated in the fetus and newborn. *Am J Physiol*. 1993;265:H1056–H1063.

225. Slaughter JL, Pakrashi T, Jones DE, South AP, Shah TA. Echocardiographic detection of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia requiring prolonged positive pressure ventilation. *J Perinatol.* 2011 Oct;31(10):635-40.
226. Snoek KG, Capolupo I, van Rosmalen J, Hout Lde J, Vijfhuizen S, Greenough A, Wijnen RM, Tibboel D, Reiss IK; CDH EURO Consortium. Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: A Randomized Clinical Trial (The VICI-trial). *Ann Surg.* 2016 May;263(5):867-74.
227. Sood BG, Delaney-Black V, Aranda JV, Shankaran S. Aerosolized PGE₁: A Selective Pulmonary Vasodilator in Neonatal Hypoxemic Respiratory Failure Results of a Phase I/II Open Label Clinical Trial. *Pediatric research.* 2004;56(4):579-585.
228. Steinhorn RH, Morin FC, 3rd, Van Wylen DG, Gugino SF, Giese EC, Russell JA. Endothelium-dependent relaxations to adenosine in juvenile rabbit pulmonary arteries and veins. *American Journal of Physiology.* 1994;266:H2001–6.
229. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, Butrous G, Dilleen M, Oakes M, Wessel DL. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 2009 Dec;155(6):841-847.e1.
230. Steinhorn RH, Fineman J, Kusic-Pajic A, Cornelisse P, Gehin M, Nowbakht P, Pierce CM, Beghetti M; FUTURE-4 study investigators. Bosentan as Adjunctive Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Results of the Randomized Multicenter Placebo-Controlled Exploratory Trial. *J Pediatr.* 2016 Oct;177:90-96.e3.
231. Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late

- Preterm and Term Infants in California. *Pediatrics* Jan 2017, 139 (1) e20161165.
232. Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P, Deruelle P, Pennaforte T; French Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013 Mar;106(3):169-77.
233. Swarnam K, Soraisham AS, Sivanandan S. Advances in the management of meconium aspiration syndrome. *Int J Pediatr.* 2012;2012:359571. doi:10.1155/2012/359571
234. Tan K, Lai NM, Sharma A. Surfactant for bacterial pneumonia in late preterm and term infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD008155
235. Tang JR, Karumanchi SA, Seedorf G, Markham N, Abman SH. Excess soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in amniotic fluid impairs lung growth in rats: linking preeclampsia with bronchopulmonary dysplasia. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology.* 2012 Jan 1;302(1):L36–46.
236. Tewabe T, Mohammed S, Tilahun Y, et al. Clinical outcome and risk factors of neonatal sepsis among neonates in Felege Hiwot referral Hospital, Bahir Dar, Amhara Regional State, North West Ethiopia 2016: a retrospective chart review. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):265.
237. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Defect Size Determines Survival in Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatrics* September 2007, Volume 120 / issue 3
238. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 1997 Jun;99(6):838-45.

239. Tolsa JF, Cotting J, Sekarski N, Payot M, Micheli JL, Calame A. Magnesium sulphate as an alternative and safe treatment for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995 May;72(3):F184-7.
240. Torchin H, Ancel PY, Goffinet F, et al. Placental Complications and Bronchopulmonary Dysplasia: EPIPAGE-2 Cohort Study. *Pediatrics.* 2016;137(3):e20152163.
241. Tripathi S, Saili A. The effect of steroids on the clinical course and outcome of neonates with meconium aspiration syndrome. *J Trop Pediatr.* 2007 Feb;53(1):8-12.
242. Trittmann JK, Jin Y, Chicoine LG, Liu Y, Chen B, Nelin LD. An arginase-1 SNP that protects against the development of pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia enhances NO-mediated apoptosis in lymphocytes. *Physiological Reports.* 2016;4(22):e13041.
243. Tsiartas P, Marian Kacerovsky, Ivana Musilova^{3,4}, Helena Hornychova⁵, Teresa Cobo⁶, Karin Saïvman^{7,8}, and Bo Jacobsson The association between histological chorioamnionitis, funisitis and neonatal outcome in women with preterm prelabor rupture of membranes *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013; 26(13): 1332–1336.
244. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trial Group. *Lancet.* 1996 Jul 13;348(9020):75-82.
245. Uslu S, Kumtepe S, Bulbul A, Comert S, Bolat F, Nuhoglu A. A comparison of magnesium sulphate and sildenafil in the treatment of the newborns with persistent pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2011 Aug;57(4):245-50.

246. Vadivel A, Aschner JL, Rey-Parra GJ, et al. L-Citrulline attenuates arrested alveolar growth and pulmonary hypertension in oxygen-induced lung injury in newborn rats. *Pediatric research*. 2010;68(6):519-525.
247. Vali P, Lakshminrusimha S. The Fetus Can Teach Us: Oxygen and the Pulmonary Vasculature *Children* 2017, 4(8), 67.
248. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Sullivan KF, Cohen A, Epstein MF. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics*. 1996 May;97(5):658-63.
249. Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Late Pregnancy and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics*. 2013;131(1):79-87.
250. Van Meurs K; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr*. 2004 Sep;145(3):312-6.
251. Vargas-Origel A, Gómez-Rodríguez G, Aldana-Valenzuela C, Vela-Huerta MM, Alarcón-Santos SB, Amador-Licona N. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol*. 2010 Mar;27(3):225-30.
252. Varnholt V, Lasch P, Suske G, Kachel W, Brands W. High frequency oscillatory ventilation and extracorporeal membrane oxygenation in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Eur J Pediatr*. 1992 Oct;151(10):769-74.
253. Vijlbrief DC, Benders MJ, Kemperman H, van Bel F, de Vries WB. B-type natriuretic peptide and rebound during treatment for persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2012 Jan;160(1):111-5.e1.
254. Vivian-Taylor J, Sheng J, Hadfield R, Morris J, Bowen J, Roberts C. Trends in obstetric practices and meconium aspiration syndrome: a population-based study. *BJOG* 2011;118:1601–1607.

255. Vyas-Read, Shilpa Usama Kanaan, Prabhu Shankar, Jane Stremming, Curtis Travers, David P. Carlton, Anne Fitzpatrick. Early characteristics of infants with pulmonary hypertension in a referral neonatal intensive care unit. *BMC Pediatr.* 2017; 17: 163.
256. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, Verter J, Stoll BJ, Lemons JA, Papile LA, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics.* 2000 Jan;105(1 Pt 1):14-20.
257. Wang H, X Gao, C Liu, C Yan, X Lin, Y Dong, B Sun. Surfactant reduced the mortality of neonates with birth weight ≥ 1500 g and hypoxemic respiratory failure: a survey from an emerging NICU network. *Journal of Perinatology.* 2017; 37, 645–651
258. Wardle AJ, Wardle R, Luyt K, Tulloh R. The utility of sildenafil in pulmonary hypertension: a focus on bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child.* 2013 Aug;98(8):613-7.
259. Wedgwood S, Warford C, Agvateesiri SC, Thai P, Berkelhamer SK, Perez M, Underwood MA, Steinhorn RH. Postnatal growth restriction augments oxygen-induced pulmonary hypertension in a neonatal rat model of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2016 Dec;80(6):894-902.
260. Weismann CG, Asnes JD, Bazy-Asaad A, Tolomeo C, Ehrenkranz RA, Bizzarro MJ. Pulmonary hypertension in preterm infants: results of a prospective screening program. *J Perinatol.* 2017 May;37(5):572-577.
261. Woldesenbet M, Rosenfeld CR, Ramilo O, Johnson-Welch S, Perlman JM. Severe neonatal hypoxic respiratory failure correlates with histological chorioamnionitis and raised concentrations of interleukin 6 (IL6), IL8 and C-reactive protein. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008 Nov;93(6):F413-7.

262. Wu TJ, Teng RJ, Tsou KI. Persistent pulmonary hypertension of the newborn treated with magnesium sulfate in premature neonates. *Pediatrics*. 1995 Sep;96(3 Pt 1):472-4.
263. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and Treatment of Septic Shock in Neonates. *Clinics in perinatology*. 2010;37(2):439-479.
264. Yao AM, Hao YP, Zhang J, Sun XJ, Wang HY, Li B, Li JL. Changes in plasma levels of atrial natriuretic peptide, endothelin-1 and von Willebrand factor among newborns with persistent pulmonary hypertension]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013 Sep;15(9):718-22.
265. Yoder BA, Kirsch EA, Barth WH, Gordon MC. Changing obstetric practices associated with decreasing incidence of meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol*. 2002 May;99(5 Pt 1):731-9.
266. Ziegler JW, Ivy DD, Kinsella JP, Abman SH. The role of nitric oxide, endothelin, and prostaglandins in the transition of the pulmonary circulation. *Clin Perinatol*. 1995;22:387–403.
267. Zwiers AJ, de Wildt SN, Hop WC, et al. Acute kidney injury is a frequent complication in critically ill neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation: a 14-year cohort study. *Crit Care*. 2013;17(4):R151.