

Marcela Șoitu, Larisa Crivceanschi, Eugenia Mocrii, Ana Fiodorov
**ASPECTE CLINICO-PARACLINICE ȘI TERAPEUTICE ALE HIPERTENSIUNII PULMONARE
PERSISTENTE PRIMARE VERSUS SECUNDARE**

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

**CLINICAL-PARACLINICAL AND THERAPEUTICAL ASPECTS BETWEEN PRIMARY AND SECONDARY
PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION**

Studying clinical, paraclinical and laboratorial manifestations in purpose of differential diagnosis between primary and secondary persistent pulmonary hypertension. As a risk were determined- respiratory distress syndrome, hypoglycemia and polycythemia.

Respiratory distress syndrome and polycythemia has a high incidence in primary HPP, but hypoglycemia is frequently attested in secondary HPP. Accompanied primary HPP are the evolving clinical manifestations of lung diseases such as respiratory distress syndrome, pneumonia and acidosis. But clinical manifestations of secondary HPP are frequently associated with HCD.

Uncle echocardiography allowed us to determined fetal communications (FOP, CAP) in both groups study and statistical difference concerns the pressure in pulmonary artery, So at the new born with primary HPP were determined lower values of pressure in pulmonary artery approximately 48.28 ± 17.27 mmHg, but in new born with secondary HPP this values were higher; approximately 59.75 ± 13.54 mmHg. In treatment of primary HPP prevail antibacterial treatment, administration of surfactant and NaHCO_3 . But in secondary HPP was administered with predilection – Dopamine, MgSO_4 and Sildenafil.

РЕЗЮМЕ

**КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОЙ И
ВТОРИЧНОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Изучение клинических, параклинических и лабораторными проявлений в целях дифференциальной диагностики между первичной и вторичной персистирующей легочной гипертензии. В качестве факторов риска были определены - респираторный дистресс-синдром, гипогликемия и полицитемия. Респираторный дистресс-синдром и полицитемия имеют высокую частоту при первичной легочной гипертензии, но гипогликемия часто свидетельствует об вторичной легочной гипертензии. Сопровождающей первичную легочную гипертензию является эволюционирующие клинические проявления заболеваний легких, таких как респираторный дистресс-синдром, пневмония и ацидоз. Но клинические проявления вторичной легочной гипертензии часто связаны с врожденными пороками сердца.

Эхокардиографии позволило нам определить фетальные коммуникации (ФОП, САП) в обеих группах исследования и статистическую разницу касаемо давления в легочной артерии. Таким образом, у новорожденного с первичной легочной гипертензией были определены более низкие значения давления в легочной артерии приблизительно $48,28 \pm 17,27$ мм рт.ст., но у новорожденных с вторичной легочной гипертензией эти значения были выше, приблизительно $59,75 \pm 13,54$ мм рт. При лечении первичной легочной гипертензии преобладают антибактериальное лечение, введение поверхностно-активного вещества и NaHCO_3 , а при вторичной легочной гипертензии осуществлялось лечение с - дофамином, и силденафила MgSO_4 .

Actualitate. Hipertensiunea pulmonară persistentă (HPP) poate fi o maladie fatală determinată de diverse boli pulmonare și extrapulmonare, având o incidență de 0,43 – 6,8/1000 de nou-născuți vii și o mortalitate de 10-20% [1,2,3]. Unele studii sugerează că la 1000 nou-născuți vii se înregistrează 1-2 cazuri de

hipertensiune pulmonară persistentă, că această afecțiune se întâlnește mai des în rîndurile copiilor născuți la termen sau postmaturi [4] și că aproximativ 15% -35% din nou-născuții cu hipertensiune pulmonară persistentă se constituie din prematuri.

La sfârșitul secolului 20, rata mortalității hiperten-

siunii pulmonare persistente a fost de aproape 40% [11], iar prevalența de handicap neurologic major a fost de 15-60% [6].

Hipertensiunea pulmonară persistentă este cel mai frecvent asociată cu 1 din 4 etiologii de bază [5]:

1. Vasoconstricție pulmonară acută
2. Hipoplazia patului vascular pulmonar
3. Hipertensiune pulmonară idiopatică
4. Malformațiile cardiace congenitale

În fiecare an, pe data de 5 mai, este marcată Ziua Mondială a Hipertensiunii Pulmonare (HP) în scopul îmbunătățirii calității vieții și speranței la viață a mai mult de 25 milioane de persoane care suferă de hipertensiune pulmonară, din întreaga lume.

Hipertensiunea pulmonară se divizează în: hipertensiune pulmonară tranzitorie și hipertensiune pulmonară persistentă, printre care se număra hipertensiunea pulmonară idiopatică - sinonimă persistenței circulației fetale primare. De regulă, etiologia hipertensiunii pulmonare tranzitorii este hipoxia de diversă geneză, iar drept cauză al hipertensiunii pulmonare persistente servește hipoxia intrauterină cronică [8].

Hipertensiunea pulmonară poate fi: tranzitorie (HPT), persistentă (HPP):

1. HPP primară – întâlnită la nou-născuții cu RDIU prin suferință fetală cronică, la examenul radiologic țesutul pulmonar este normal.

2. HPP secundară patologiei pulmonare – SDR, hipoxiei cronice intrauterine ce duce la îngroșarea stratului muscular al vaselor pulmonare, diabetului zaharat matern, sindromului Down, SAM.

3. HPP secundară hipoplaziei țesutului pulmonar – herniei diafragmatice, sindromului Potter, oligoamniosului.

4. HPP secundară MCC cu șunt stânga - dreapta (drenaj aberent anormal total al venei pulmonare, cord triatrial, atrezia aortică și stenoză critică de aortă, coarctarea de aortă etc.) [2].

Administrarea antidepresivelor, antiinflamatoarelor nesteroidiene, analgezicelor în ultimul trimestru al sarcinii este asociată cu incidența mai mare a HPP în rândul copiilor născuți de aceste gravide [12].

Suspiciunea de hipertensiune pulmonară apare atunci când pe lângă parametrii "duri" ai ventilației (presiunea maximă la inspirație – 35-40 mmHg, iar la sfârșitul expirației – 4-5 mmHg) și folosirea concentrațiilor înalte de oxigen la inspirație (FiO_2 mai mare de 0,4), la copil se mențin hipoxemia manifestă și cianoza în lipsa semnelor clinice și radiologice ale leziunilor pulmonilor sau cordului [11,13].

Eco Doppler cardiac este cel mai important screening al HPP și MCC. Cu ajutorul Dopplerului continuu se vizualizează direcția șuntului prin CAP, apoi se măsoară presiunea sistolică în artera pulmonară (PaSSP) și presiunea diastolică în artera pulmonară (PaSDP). În ventriculul drept presiunea sistolică (PaSV) va fi influențată de regurgitarea (de viteză (V)) de regurgi-

tare prin valva tricuspida și presiunea în atrul drept (PAD) conform formulei lui Bernoulli: $PAS = 4V^2 + PAD$. PAS fiziologică la nou-născuți este 5 mmHg. Presiunea diastolică în ventriculul drept (PaDV) este calculată prin aceeași formulă, unde V este valoarea maximă a vitezei de regurgitare prin tricuspida [15].

Scopul: Studiarea manifestărilor clinice, paraclinice și tacticii terapeutice în hipertensiunea pulmonară persistentă primară și versus.

Material și metode:

Lucrarea reprezintă un studiu clinic, de cohortă, prospectiv. Metodele utilizate au fost: observarea, analiza, sinteza, sistematizarea. Cercetarea empirică s-a bazat pe analiza datelor clinice și paraclinice ale pacienților cu hipertensiune pulmonară persistentă primară și secundară.

Materialul clinic a fost selectat în baza secțiilor reanimare și terapie intensivă nou-născuți și prematuri ale clinicii IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada anilor 2014-2015. Este un studiu de cohortă, caz-martor, prin analiza fișelor medicale ale nou-născuților și registrelor de evidență ale secțiilor respective.

Criterii de includere: Nou-născuți cu diagnostic de hipertensiune pulmonară persistentă (care au necesitat suport respirator).

Criterii de excludere: În baza cercetării istoricului medical, nou-născuții cu oricare din următoarele condiții au fost excluși din studiu: prezența doar a foramenului oval, nou-născuți cu persistența circulației fetale dar O_2 -independenți.

Lotul de studiu a fost constituit din 80 de pacienți cu hipertensiune pulmonară persistentă, care au fost divizați:

➤ **Lotul I** – nou-născuți cu hipertensiune pulmonară persistentă primară – 35 pacienți.

➤ **Lotul II** – nou-născuți cu hipertensiune pulmonară persistentă secundară – 45 pacienți.

Rezultate: Rezultatele cercetărilor clinice, de laborator și instrumentale au fost incluse în fișe speciale ce conțineau criteriile de apreciere ale sindroamelor clinice și de laborator.

Diagnosticul de HPPN a fost stabilit în baza datelor clinice, radiografiei toracice, analizei gazelor sângelui arterial (EAB) și rezultatelor ecocardiografiei 2D. Estimarea presiunii în artera pulmonară s-a bazat pe gradientul între ventriculul și atrul drept, în timpul regurgitației valvei tricuspide, luând presiunea în atrul drept = 15 mmHg (presiunea sistolică a arterei pulmonare fiind estimată drept PSAP = raportul dintre gradientul de presiune al ventriculului drept la atrul drept + 15 mmHg). Hipertensiunea pulmonară a fost clasificată ca medie, dacă PSAP era mai mică de 40 mmHg, moderată – 40-60 mmHg, și severă, dacă PSAP era mai mare de 60 mmHg [5]. Adicional au fost folosite și alte criterii de stabilire a severității HP: direcția șuntului de la ductul Botalov sau foramen

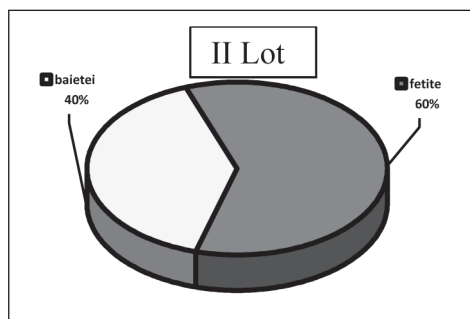
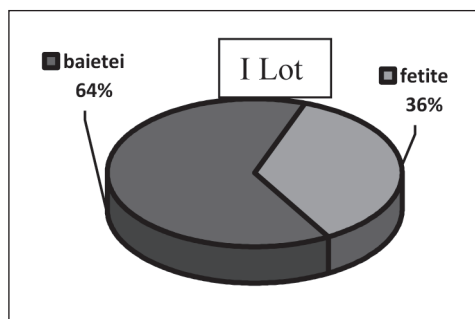


Fig. 1. Reprezentarea incidenței HPP primare și secundare în funcție de gen

ovale, orientarea septului ventricular și funcția sistolică a ventriculului stâng, în timpul fracției de ejecție a ventriculului. Toți acești parametri s-au efectuat de rutină. Pentru excluderea sau confirmarea MCC, copiii au fost evaluați și EcoCG cu Doppler.

Analizând datele obținute, observăm că în lotul

I a prevalat sexul masculin cu 64%, pe când în lotul II – sexul feminin cu 60%, deci putem constata că HPP primară se întâlnește mai des în rândurile nou-născuților de gen masculin, iar HPP secundară apare mai frecvent la nou-născuții de gen feminin ([12]. ($P < 0,005$).

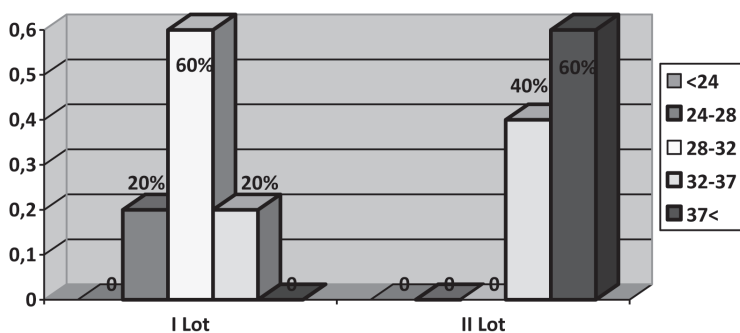


Fig. 2. Reprezentarea incidenței HPP primare și secundare în funcție de termenul de gestație

Fig. 3. Reprezentarea incidenței HPP primare și secundare în funcție de greutatea la naștere

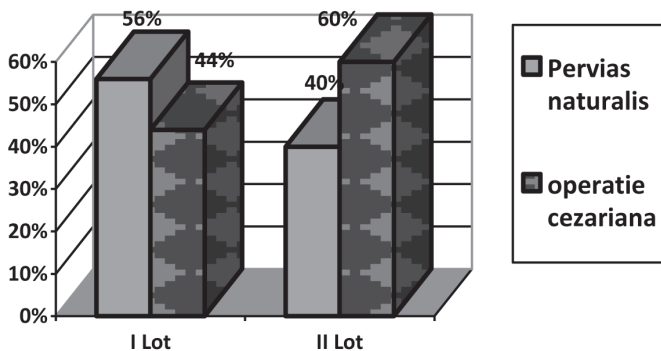
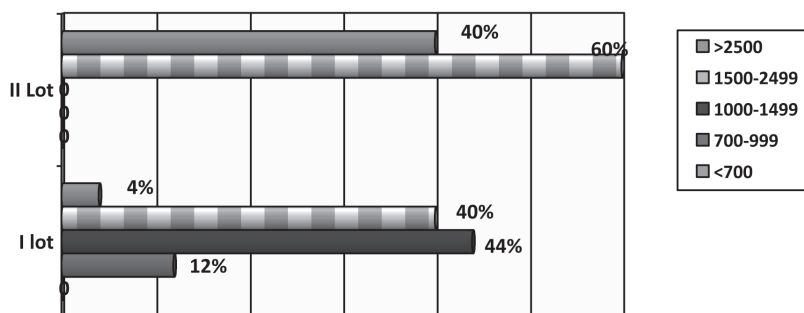


Fig. 4. Reprezentarea incidenței HPP primare și secundare în funcție de modul nașterii

Toți copiii (100%) din lotul I s-au născut prematur, în lotul I doar 40% le-au revenit copiilor prematuri și 60% s-au născut la termen. Se observă o prevalență a

hipertensiunii pulmonare persistente primare la nou-născuții prematuri, iar a HPP secundare la nou-născuții la termen

(lotul I -100% - prematuri, lotul II - 60% – prematuri). ($P<0,001$).

În lotul I au prevalat nou-născuții cu greutate mică la naștere – 40%, greutate foarte mică – 44% și extrem de mică – 12%. În lotul II greutatea mică la naștere s-a înregistrat la 60% nou-născuți, iar 40% aveau greutatea normală.

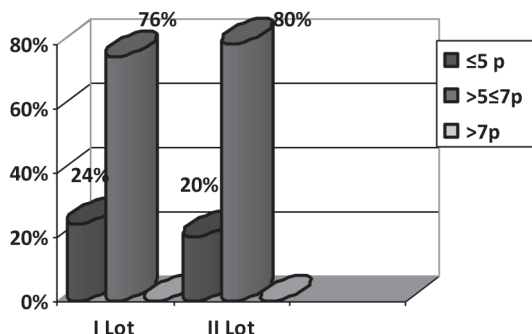


Fig.5.Reprezentarea scorului Apgar la 1 minut de viață

Putem rezuma că HPP primară s-a depistat mai des la copiii născuți per vias naturalis (operație cezariană 44%, per vias naturalis 56%), iar HTP secundară mai des la nou-născuții extrași prin operație cezariană (operație cezariană 60%, per vias naturalis 40%) ($r=0,72$).

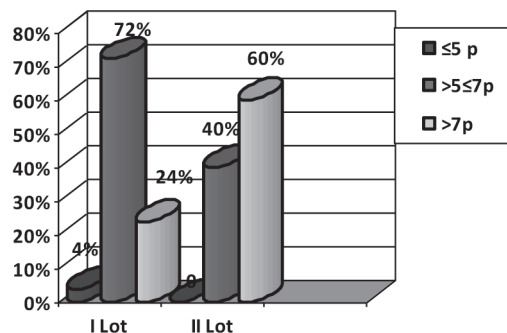


Fig. 6. Reprezentarea scorului Apgar la 5 minute de viață

Analizând rezultatele obținute, observăm că la 1 minut de viață scorul Apgar în ambele loturi practic nu variază statistic având valori sub 7 puncte. La minutul 5 de viață, 24% copii au fost elvaluați cu scor Apgar >7 punde, 72% nou-născuți din lotul I au fost

apreciați cu scor Apgar 5-7 p și doar 4% cu < 5 puncte. În lotul II, 60% nou-născuți s-au notat cu scor Apgar >7 puncte și 40% cu 5-7 puncte. Astfel, observăm o ameliorare mai rapidă a stării generale în rândul nou-născuților lotului II, diagnosticați cu hipertensiune pulmonară secundară ($r = 0,68$).

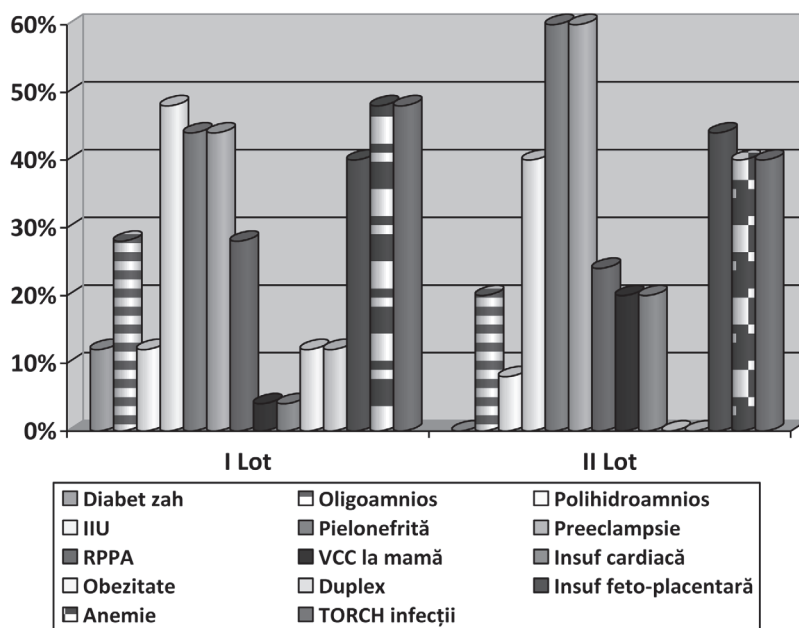


Fig. 7. Reprezentarea factorilor de risc de origine maternă

La studierea anamnezei obstetricale materne, s-au evidențiat câțiva factori probabili de risc pentru dezvoltarea HPP la nou-născuții acestor gravide. Diferență statistic veridică între aceste 2 loturi nu se remarcă, cu excepția prevalenței diabetului zaharat (13%),

obezității (12%) ($P<0,05$), duplexului (12%) ($P<0,05$) la mamele din lotul I și prevalenței MCC (20%) ($P<0,001$) și insuficienței cardiace (20%) ($P<0,001$) în lotul II.

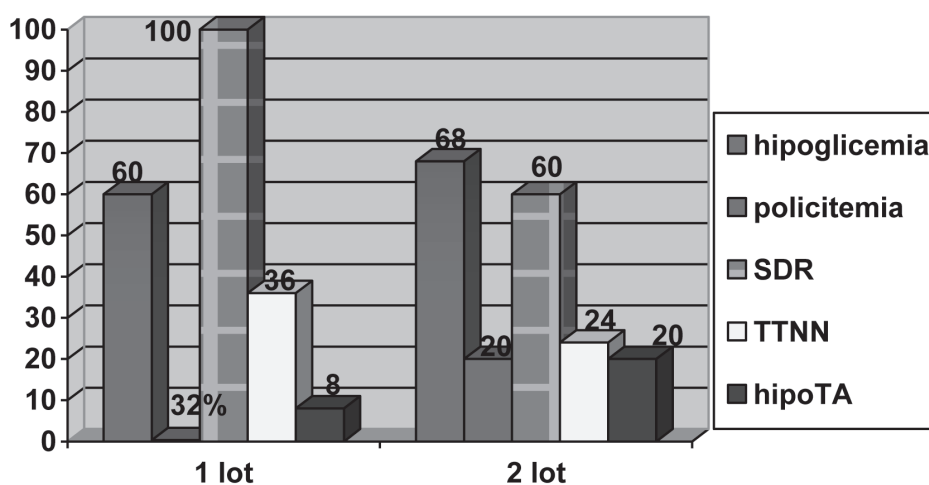


Fig. 8. Complicațiile hipertensiunii pulmonare

Una din complicațiile HPP este hipoglicemia, înregistrată și la nou-născuții din loturile noastre de studiu. Rezultatele obținute ne permit să constatăm că nou-născuții cu HPP secundară manifestă mai des hipoglicemie față de cei cu HPP primară. ($P < 0,05$).

Policitemia este o complicație ce a prevalat la nou-născuții HTP (În lotul I – 32% cu valori medii ale hemoglobinei de $218,86 \pm 10,05$, în lotul II – 20% cu valori medii ale hemoglobinei de $216,07 \pm 15,62$). ($P < 0,005$).

Studiind manifestările clinice ale pacienților celor două loturi de studiu se remarcă prezența sin-

dromului de detresă respiratorie la nou-născuții lotului I (100%), pe când la cei din lotul II, ea a constituit doar 40% ($P < 0,001$), tahipneei tranzitorii (36% – lotul I, 24% lot II) ($P < 0,05$). Așadar, putem constata că sindromul detresei respiratorii are o incidență mai mare la pacienții cu HPP primară și corelează cu prezența prematurității la toți nou-născuții. ($r = 0,82$).

Concluzia este că hipotensiunea arterială are o frecvență mai mare în rîndurile copiilor cu HPP secundară, decât la cei cu HPP primară (lotul I 8%, lotul II 20%). ($P < 0,01$).

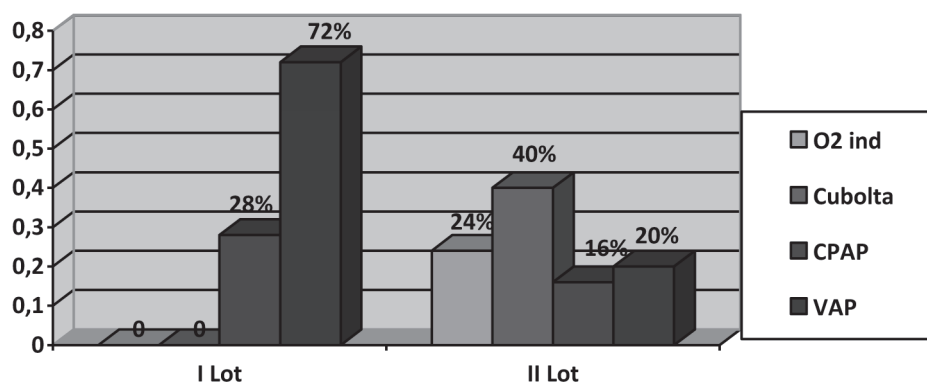


Fig. 9. Reprezentarea necesității în suport respirator

În lotul I toți nou-născuții au necesitat suport respirator: 72% au fost plasați la VAP cu FiO_2 în medie $72,86 \pm 21,96\%$, iar 28% s-au aflat la CPAP cu valoarea medie a FiO_2 – $23,38 \pm 3,20\%$. În lotul II: 40% nou-născuți au necesitat O₂ prin cuboltă, 20% au fost plasați la VAP cu FiO_2 $69,56 \pm 28,76\%$, 16% copii s-au aflat la suport cu O₂ prin CPAP cu FiO_2 – $21,36 \pm 4,54\%$, iar 24% nou-născuți au fost O₂-independenți. Necesitatea suportului respirator la nou-născuții din lotul I prevalează considerabil față de

lotul II ($P < 0,0001$), fapt confirmat și de datele din literatura din domeniu [7].

În lotul I, 72% nou-născuți au prezentat acidoză cu o valoare medie a pH-ului de $7,13 \pm 7,09$ și 8% au manifestat alcaloză cu valoarea medie a pH-ului de $7,56 \pm 0,05$. În lotul II doar 40% de nou-născuți au suportat acidoză cu valoarea medie a pH-ului de $7,20 \pm 2,06$, restul având un pH al sângelui în limitele normale.

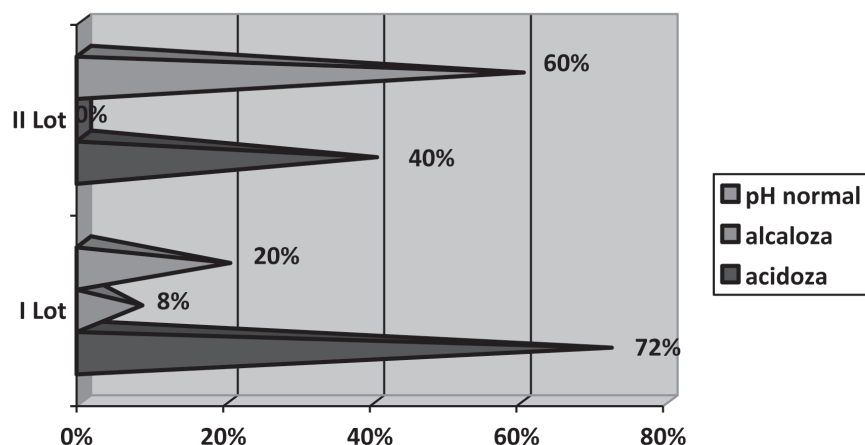


Fig.10. Distribuția dereglărilor metabolice

Tabelul 1.
Aprecierea severității evoluției clinice a HPP în funcție de GAA.

HPP	GAA	I Lotul	Lotul II
		Procente	Procente
Gradul I	<250	28%**	44%
Gradul II	251-500	48%	24%**
Gradul III	501-625	20%	20%
Gradul IV	>625	4%**	12%

$P < 0,05$ (între lotul I și II).

Analizând rezultatele obținute (tab.1), putem remarca că gradul II de evoluție al afecțiunii s-a înregistrat mai des la nou-născuții cu HPP primară, pe când gradul IV, cu o evoluție severă s-a observat prevalent la copiii cu HPP secundară.

Investigațiile EcoCG cu Doppler a evidențiat prezența comunicațiilor fetale (FOP, CAP) la ambele loturi de studiu, diferență statistică fiind remarcată la evaluarea valorilor presiunii în artera pulmonară. Astfel, la nou-născuții cu HPP primară s-au determinat valori mai mici ale presiunii în artera pulmonară, în medie – $48,25 \pm 17,27$ mm Hg, iar la nou-născuții cu HPP secundară aceste valori erau mai mari, în medie de $59,75 \pm 13,54$ mm Hg, fapt ce poate fi argumentat prin prezența MCC în lotul II (76%).

La studierea clișeeilor radiologice ale nou-născuților ambelor loturi de studiu se remarcă o incidență mai înaltă a afecțiunilor pulmonare, cum sunt: boala membranelor hialine, pneumonie, pneumotorax, la copiii cu HPP primară versus cei cu HPP secundară la care au predominat malformațiile cardiace congenitale (80%).

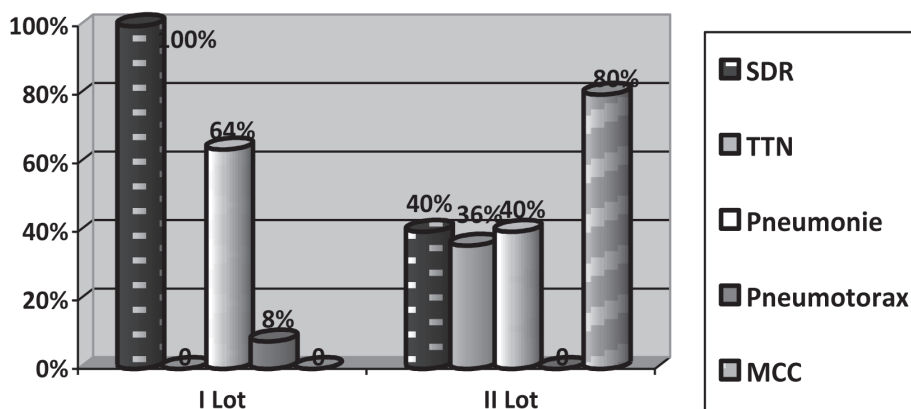


Fig. 11. Rezultatele radiografiei cutiei toracice

Analizând tratamentul administrat celor două loturi de pacienți, constatăm că la tratarea semnelor de HPP în lotul II s-au folosit mai frecvent preparatele: Dopamină 7,5 mcg/kg/min, 1MgSO_4 25 mg/kg, Sildenafil – 0,5 mg/kg, Furosemid – 1-2 mg/kg, Ve-

rospiron – 1 mg/kg în 24 ore, Captopril- 0,3 mg/kg în 3 prize, pe când în lotul I a predominat terapia antibacteriană, administrarea de surfactant și NaHCO_3 .

Din totalitatea nou-născuților supuși studiului, starea copiilor a fost stabilizată în primele 24 ore

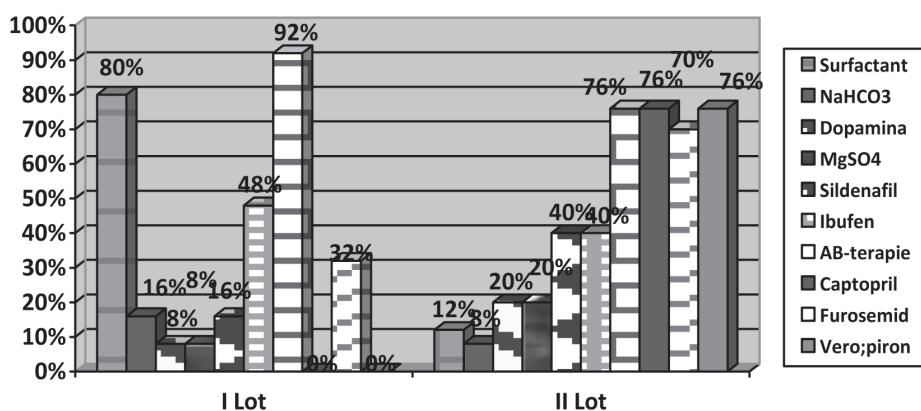


Fig. 12. Reprezentarea tratamentului medicamentos

după naștere cu ameliorare ulterioară și doar 16% cazuri în lotul I și 12% în lotul II s-au soldat cu deces.

Concluzii:

1. Studiind datele statistice existente în literatura de specialitate și analizând materialul acumulat, constatăm că HPP primară afectează preponderent nou-născuții de sex masculin, născuți per vias naturalis, cu termenul de gestație mai mic de 37 săptămâni, iar HPP secundară se remarcă mai des la sexul feminin, la nou-născuții extrași prin operație cezariană, cei la termen sau postmaturi.

2. Scorul Apgar minutul 5 de viață ne permite să concluzionăm că, în urma măsurilor de reanimare a nou-născuților cu HPP, s-a remarcat o ameliorare mai rapidă cu stabilizarea stării generale în rândul nou-născuților cu hipertensiune pulmonară secundară versus cei cu hipertensiune pulmonară primară, care au avut nevoie de o perioadă mai îndelungată pentru stabilizare.

3. Complicațiile HPP au fost următoarele: sindromul detresei respiratorii, hipoglicemia, policitemia. Sindromul detresei respiratorii și policitemia au o incidență mai înaltă la HPP primară, iar hipoglicemia se atestă mai frecvent la HPP secundară.

4. Tabloul clinic al HPP primare evoluează fiind însoțit de manifestări ale afecțiunilor pulmonare precum sindromul detresei respiratorii, pneumonia, acidoza. Iar manifestările clinice ale HPP secundare se asociază frecvent cu cele ale malformațiilor cardiace congenitale.

5. Gradul II de evoluție al afecțiunii s-a înregistrat mai des la nou-născuții cu HPP primară, pe când gradul IV, cu o evoluție severă, s-a observat la copiii cu HPP secundară. Așadar, HPP primară afectează un număr mai mare de nou-născuți, dar are o evoluție trenantă, pe când HPP secundară are o incidență mai mică, dar evoluează fulminant.

6. Clișeele radiologice ale nou-născuților ambelor loturi de studiu ne elucidează o incidență mai înaltă a afecțiunilor pulmonare cum sunt: boala

membranelor hialine, pneumonia, pneumotoraxul, la copiii cu HPP primară versus cei cu HPP secundară la care au predominat malformațiile cardiace congenitale.

7. Examenul EcoCG cu Doppler ne-a permis determinarea comunicațiilor fetale (FOP, CAP) la ambele loturi de studiu și a diferențelor statistice ale valorilor presiunii în artera pulmonară. Astfel, la nou-născuții cu HPP primară s-au determinat valori mai mici ale presiunii în artera pulmonară, în medie – $48,25 \pm 17,27$ mm Hg, iar la nou-născuții cu HPP secundară aceste valori au fost mai mari, în medie de $59,75 \pm 13,54$ mm Hg.

8. Tratarea semnelor HPP s-a efectuat în lotul II prin administrarea de: Dopamină, $MgSO_4$ și Sildenafil, Captopril, Verosperon, Furosemid, pe când în lotul I a predominat terapia antibacteriană, administrarea de surfactant și $NaHCO_3$.

Bibliografie

1. Fox WW, Duara S. *Persistent pulmonary hypertension in the neonate: diagnosis and management.* J Pediatr 1983; 103:505-14.
2. Clark RH, Yoder BA, Sell MS. *Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation [see comments].* J Pediatr 1994; 124:447-54.
3. Finer NN. *Inhaled nitric oxide in neonates.* Arch Dis Child 1997; 77:F81-4.
4. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK. *Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes.* Pediatrics. Jan 2000;105(1 Pt 1):14-20. [Medline].
5. Elwing J, Panos RJ. *Pulmonary hypertension associated with COPD.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3(1):55-70. [Medline].[Full Text].
6. <http://cardio.crimea.ua/neonatologiya/99-legochnaya-gipertenziya-u-novorozhdennykh.html>
7. <http://www.worldphday.org/PatientsAboutPH>

8. Baquero H, Soliz A, Neira F, et al; *Oral sildenafil in infant with persistent pulmonary hypertension of the newborn*: A pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006 117:1077-1083
9. Jaillard S, Larrue B, Deruelle P, Delelis A, Rakza T, Butrous G. Effects of phosphodiesterase 5 inhibitor on pulmonary vascular reactivity in the fetal lamb. *Ann Thorac Surg*. Mar 2006;81(3):935-42. [Medline].
10. Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, Haines JL, Christman BW, Bazyk A. Neonatal pulmonary hypertension--urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N Engl J Med*. Jun 14 2001;344(24):1832-8. [Medline].
11. Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. Aug 2007;120(2):e272-82. [Medline].
12. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol*. Feb 2006;30(1):34-43. [Medline].
13. US food and drug administration. FDA Drug Safety Communication: Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant use during pregnancy and reports of a rare heart and lung condition in newborn babies. Available at <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm283375.htm>. Accessed December 14, 2011.
14. Robin H Steinhorn, MD and Kathryn N Farrow, MD, PhD. Pulmonary Hypertension in the Neonate. *NeoReviews* [serial online]. January 1, 2007; 8:e14-e21. Available at <http://neoreviews.aappublications.org/content/8/1/e14.short>.
15. Weijerman ME, van Furth AM, van der Mooren MD, van Weissenbruch MM, Rammeloo L, Broers CJ. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. Oct 2010;169(10):1195-9. [Medline].
16. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. Jan 1996;97(1):48-52. [Medline].
17. Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP. Injurious effects of hypocapnic alkalosis in the isolated lung. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug 2000;162(2 Pt 1):399-405. [Medline].
18. Brown KL, Sriram S, Ridout D, Cassidy J, Pandya H, Liddell M. Extracorporeal membrane oxygenation and term neonatal respiratory failure deaths in the United Kingdom compared with the United States: 1999 to 2005. *Pediatr Crit Care Med*. Jan 2010;11(1):60-5. [Medline].
19. Hintz SR, Suttner DM, Sheehan AM, Rhine WD, Van Meurs KP. Decreased use of neonatal extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): how new treatment modalities have affected ECMO utilization. *Pediatrics*. Dec 2000;106(6):1339-43. [Medline].
20. Christou H, Van Marter LJ, Wessel DL, Allred EN, Kane JW, Thompson JE. Inhaled nitric oxide reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Crit Care Med*. Nov 2000;28(11):3722-7. [Medline].
21. Stratulat P, Ghid de neonatologie, Chişinău 1998.