



PERZISTENTNA PLUĆNA HIPERTENZIJA NOVOROĐENČETA

Miroslava Kostić Todorović

DEFINICIJA

- Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN) uobičajeno se definiše kao poremećaj postnatalnog smanjenja plućne vaskularne rezistencije, što vodi perzistiranju desno-levih šantova kroz fetalne strukture (ductus arteriosus i foramen ovale) i rezultuje hipoksemijom;
- Ovo je pojednostavljen pogled na kompleksno kliničko stanje jer se kod mnogih beba šant pojavljuje na intrapulmonalnom nivou;
- PPHN je patofiziološki fenomen koji se pojavljuje u heterogenoj grupi bolesti sa različitom etiologijom;
- PPHN je zapravo klinička dijagnoza i obično u vreme njene prezentacije nije moguće definisati da li je bolest koja leži u osnovi reverzibilna ili ne.

PODELA

1. Primarna PPHN

- Oblik bolesti koji najviše odgovara uobičajenoj, pojednostavljenoj definiciji;
- Tipično se prezentuje hipoksemijom ubrzo nakon rođenja, kod bebe koja ima normalna pluća, klinički i radiološki;
- Najverovatnije je uzrokovana primarnom disfunkcijom plućnih endotelnih vazodilatatornih mehanizama.



2. Sekundarna PPHN

- Posledica je bolesti plućnog parenhima.
- Ovo je verovatno predijagnostikovano stanje, jer će većina pacijenata sa plućnom bolešću imati plućni pritisak iznad normalnog;
- Samo najteži bolesnici (index oksigenacije > 25 za terminsko i > 15 za preterminsko novorođenče), imaju plućne pritiske približne ili veće od sistemskih.

INCIDENCIJA

- Od 1-2 na 1000 do 1 na 6-7000, u zavisnosti od autora, odnosno prihvatanja definicije i sagledavanja faktora rizika u prepartalnoj i intrapartalnoj kontroli.

ETIOLOGIJA (faktori rizika)

1. Primarna PPHN

- Idiopatska;
- Faktori rizika od strane majke: mekonijalna plodova voda, povišena temperatura, anemija, bolesti pluća, infekcija urinarnog trakta, diabetes mellitus, primena nesteroidnih antireumatika, obrazovanje;
- Faktori rizika od strane ploda i novorođenčeta: intrauterusna ili perinatalna asfiksija, fetalna anemija, policitemija, prevremeno zatvaranje ductusa, virusna ili bakterijska infekcija).

2. Sekundarna PPHN

- Respiratorne bolesti: mekonijalna aspiracija, težak oblik hijalinomembranske bolesti, dijafragmalna hernija i druge forme plućne hipoplazije, pneumonija;



- Bolesti srca: opstruktivne urođene srčane lezije, miokardne disfunkcije u asfiksiji i metaboličkim bolestima i poremećajima - hipoglikemija, hipokalcijemija.

PATOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA

- Patološka muskularizacija intraacinusnih arterija sa zadebljanjem medije (na autopsiji kod beba koje su umrle sa idiopatskom PPHN ili kod aspiracije mekonijuma verovatno kao posledica hronične intrauterusne hipoksemije);
- Plućna hipoplazija zahvata i alveole i krvne sudove (može biti izolovana anomalija ili sa kongenitalnom dijafragmalnom hernijom, oligohidroamnion sindrom, renalna agenezija);
- Vazospazam plućnih krvnih sudova (kod pacijenata sa reverzibilnom PPHN u hipoksiji ili sepsi - tromboksan A2, leukotrieni);
- Disfunkcija miokarda (prevremeno zatvaranje ductusa sa insuficijencijom desne komore koja je manje kompliantna - D-L šant na atrijalnom nivou i bez povišene plućne vaskularne rezistencije; insuficijencija leve komore dovodi do povišenog pritiska u plućnim venama i posledično u plućnim arterijama često do suprasistemskeg nivoa sa D-L šantom na nivou ductusa);
- Mehanički faktor - mali minutni volumen i hiperviskoznost krvi

DIJAGNOZA

Klinički znaci:

- Cijanoza, obično uz dominaciju simptoma osnovne ili prateće bolesti;
- Aktivan prekordijum;
- Naglašen drugi ton;
- Sistolni šum trikuspidne regurgitacije nisko parasternalno;
- Respiratorni distress različitog stepena.



Gasovi u krvi:

- PaO₂ nizak 4-5 kPa (30-37,5 mmHg);
- PaCO₂ nizak kod primarne PPHN i kod preventiliranih, a visok kod bolesti plućnog parenhima.

Gradijent u saturaciji od najmanje 10% pre i postduktalno, a u odsustvu urođene srčane mane, govori u prilog PPHN. Odsustvo D-L šanta na nivou ductusa ne isključuje PPHN sa izolovanim D-L atrijalnim šantom.

Radiografija grudnog koša:

- Normalna nalaz;
- Bolest parenhima;
- Air leak;
- Silueta srca i timusa normalna ili granično uvećana;
- Plućni vaskularni crtež normalan ili redukovan.

EKG:

- Dominacija desne komore - normalna za uzrast;
- Ishemija miokarda.

Ehokardiografija

- Potrebna je što je ranije moguće, definiše intra i ekstrakardijalne šantove;
- Isključuje urođenu srčanu manu;
- Definiše pritisak u plućnoj arteriji preko trikuspidne regurgitacije ili brzine dukalnog šanta;
- Definiše poziciju interventrikularnog septuma, obično potisnut ka levoj komori;



- Definiše prisustvo, stepen i smer šanta kroz ductus i foramen ovale. Ovi šantovi su obično manji nego što se pretpostavlja prvenstveno jer su plućni pritisci uglavnom subsystemski, a zatim i jer se fetalne strukture zapravo rano zatvaraju;
- Definiše minutne volumene komora koji su obično niski u ranoj fazi.

Dijagnostičke zamke nisu neuobičajene kod PPHN

1. Strukturne kardiovaskularne abnormalnosti udružene sa D-L šantom na nivou ductusa ili foramena ovale:
 - Opstrukcije utoka plućnih vena - infradijafragmalni totalni anomalni utok plućnih vena, hipoplazija levog srca, cor triatriatum, kongenitalna mitralna stenoza;
 - Miopatije leve komore - fibroelastoza endokarda, Popeova bolest;
 - Opstrukcije izlaznog trakta leve komore: kritična aortna stenoza, prekid aortnog luka, koarktacija aorte;
 - Uobičajeno L-D šantovi: defekt endokardijalnih jastučića, koronarna arteriovenska fistula, hemitrunkus;
 - Razne anomalije: Ebstein, transpozicija velikih krvnih sudova.
2. Disfunkcije komora:
 - Leva komora: ishemija, opstrukcija izlaznog trakta, miopatska bolest;
 - Desna komora: smanjena komplijansa i povećan enddiastolni pritisak - mora se jasno diferencirati od PPHN uzrokovane poremećajima u plućnoj vaskulaturi.



Znaci koji favorizuju primarno oboljenje srca:

- Kardiomegalija;
- Slabi pulsevi;
- Pulsna razlika na donjim i gornjim ekstremitetima;
- Šum jači od 3. stepena;
- Edem pluća;
- Perzistiranje PaO₂ manjeg od 5 kPa.

Diferencijalno dijagnostički skrining primarne i sekundarne PPHN

PRIMARNA PPHN:

- Cijanoza rano postnatalno;
- Postoji izvestan stepen respiratornog distresa;
- Najviše liči na cijanogenu urođenu srčanu manu;
- Može postojati razlika u cijanozi i saturaciji na gornjim i donjim ekstremitetima;
- Radiografski - plućna polja su čista ili minimalno zahvaćena;
- Step en hipoksije je različit, a PaCO₂ je normalan ili nizak.

SEKUNDARNA PPHN:

- Dominira respiratorni distres;
- PPHN se pojavljuje sa pogoršanjem plućne bolesti;
- Postoji potreba za visokim ventilatornim pritiscima;
- Radiografski - zahvaćen plućni parenhim.

OBE

- Aktivan prekordijum;
- Sistolni šum nisko parasternalno;
- Radiografski - velika srčana senka.

Bakteriološka obrada: obavezna



TERAPIJA I MONITORING

Cilj: uspostaviti nivo arterijske oksigenacije što bliži normalnom za adekvatnu oksigenaciju tkiva.

- Kompletno normalne gasove u krvi često nije moguće postići, važno je da budu kompatibilni sa ekstraterusnim životom;
- Osnovni princip: neinvazivni monitoring i minimalna manipulacija.

Oksigenoterapija

- Dva najpotentnija plućna vazodilatatora su kiseonik i dobra plućna inflacija;
- Cijanaza novorođenčeta je urgentno stanje;
- 100% O₂ pod HOOD-om za terminsko novorođenče i preterminsko > 33 GN tokom 10 minuta : Sat O₂ manja od 90% ili postduktalni PaO₂ manji od 13,3 kPa, tj. 100 mmHg ukazuje na D-L šant na nivou ductusa (preduktalno - desna ruka, desna radijalna arterija, postduktalno - donji ekstremiteti, umbilikalna arterija);
- PaO₂ veći od 16 kPa ili 120 mmHg oštećuje plućni parenhim.

Konvencionalna mehanička ventilacija

- Cilj: adekvatna oksigenacija i blaga hiperventilacija.
- Sedacija (Fentanil) ili mišićna relaksacija (Pankuronijum);
- Prvih 12 - 48 sati (stabilizacija deteta) održavati PaO₂ preko 10,7 kPa ili 80 mmHg, a PaCO₂ između 4,6 i 5,4 kPa ili 35 i 40 mmHg (samo PaCO₂ niži od 4 kPa ili 30 mmHg i pH veći od 7,5 obezbeđuju stalnu plućnu vazodilataciju i ovo su maksimalno dozvoljene granice hiperventilacije kao bezbedna zona za cerebralnu vazokonstrukciju - primenjivati kratkotrajno);
- Po stabilizaciji: teži se Sat O₂ preko 90% ;



- Primarna PPHN zahteva ventilaciju koja neće kompromitovati minutni volumen i dodatno povećati plućnu vaskulatornu rezistenciju;
- U sekundarnoj PPHN parametre treba prilagoditi plućnoj bolesti.

Visokofrekventna oscilatorna ventilacija (HFOV)

- Daje bolje rezultate kod sekundarne PPHN.

Vazodilatatori

Azot-oksidi (NO)

- Jedini selektivni plućni vazodilatator;
- Vazodilatator izbora kod terminskog novorođenčeta;
- Značajno poboljšava oksigenaciju;
- Značajno smanjuje potrebu za primenom ECMO;
- Efikasnost zavisi od patofiziološke osnove - značajne pozitivne efekte ima kod primarne PPHN, a kod sekundarne kombinovan sa HFOV;
- Indikacije:
 - Svaka beba na max. mehaničkoj respiratornoj potpori ako ne postiže paO_2 veći od 10,7 kPa ili 80 mmHg;
 - Svaka ventilirana beba sa zahtevima za $O_2 > 50\%$, ehokardiografski dokazanim plućnim pritiskom sistemskog ili suprasistemskog nivoa, posebno ako je minutni volumen $< 150\text{ml/kg/min}$.

Tolazolin i Prostaciklin

- Široko su primenjivani iako nema randomiziranih studija da podrže njihovu upotrebu;
- Imaju snažan vazodilatatorni efekat i na sistemsku cirkulaciju;
- Kod primarne PPHN i dominantno ekstrapulmonalnih šantova, dramatično poboljšavaju oksigenaciju:



- U mnogo češćem hemodinamskom scenariju intrapulmonalnih šantova, opšta vazodilatacija može pogoršati intrapulmonalni D-L šant;
- U kritičnim situacijama, ako nema vremena za započinjanje terapije NO, lagani intravenski bolus tolazolina može spasiti život.

ECMO

Kod pacijenata sa indeksom oksigenacije većim od 40, uprkos primeni NO i HFOV.

Inotropi

- Dopamin, Dobutamin;
- Održavati adekvatnu diurezu;
- Održavati stabilne vrednosti sistemskog pritiska: srednji min. 35mmHg, poželjno oko 50mmHg, sistolni min. 50 mmHg, poželjno oko 70 mmHg;
- Dugotrajna primena većih doza Dopamina može povećati plućnu vaskularnu rezistenciju.

Opšte mere

- Korekcija metaboličke acidoze, hipoglikemije, hipokacemije;
- Antibiotička terapija.;
- Održavati vrednosti Hb veće od 130 g/l i hematokrit od 40-65 % (kod centralnog hematokrita većeg od 65 % uraditi parcijalnu EST do 50-55%).

Diferencijalna dijagnoza: nekomplikovane bolesti pluća, sepsa i urođene srčane mane.



LITERATURA

1. Cloherty JP, Stark AR, editors: *Manuel of Neonatal Care*. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1998.
2. Grenough A, Milner AD, Robertson CRN, editors: *Neonatal respiratory Disorders*. London: Arnold; 1996.
3. Evans N. Echocardiographic assessment of the newborn infant with suspected persistent pulmonary hypertension. *Seminars in Neonatology* 1997; 2:37-48.
4. Evans N, Kluckow M, Currie A. Range of echocardiographic findings in term babies with high oxygen requirements. *Arch Dis Child* 1998; 78:F105-F111.
5. Kinsella JP, Abman SH. Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1995; 126:853-64.
6. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, Redding GJ, deLemos RA, Sardesai S, McCurin DC et al. Randomized multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997; 131:55-62.