

# PNEUMOLOGIE PEDIATRICĂ

## Bronșiolita și hipertensiunea pulmonară

Luiza Bardi-Peti, Eugen Pascal Ciofu

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București,  
S.C.U.C. „Grigore Alexandrescu”

### REZUMAT

**Obiective:** Studiul își propune evaluarea ecocardiografică a presiunii în artera pulmonară la un lot de sugari cu bronșiolită, fără anomalii cardiace prelabile.

**Materiale și metode:** 94 de sugari, cu vârste cuprinse între 2 și 12 luni, au fost investigați prin ecocardiografie 2D și Doppler, în intervalul nov 2007–dec 2009. 47 dintre aceștia se aflau internați pentru bronșiolită acută și 47 au constituit lotul martor. Au fost excluși sugarii cu maladii congenitale de cord și alte boli asociate cu hipertensiune pulmonară. În estimarea presiunii pulmonare s-a utilizat metoda timpului de ascensiune la pulmonară, corectat pentru frecvența cardiacă. Analiza statistică s-a efectuat cu testul Student.

**Rezultate:** 13 sugari cu bronșiolită au avut presiuni în artera pulmonară peste limita admisă ( $PAP_m > 25\text{mmHg}$ ), încadrabile ca hipertensiune pulmonară ușoară sau moderată. Media presiunilor pulmonare (sistolice, respectiv medie) a fost semnificativ mai mare la subiecții cu bronșiolită decât în lotul de control ( $p=0,001$ ). În rândul copiilor cu bronșiolită, durata spitalizării a fost semnificativ mai mare la cei cu hipertensiune pulmonară ( $p=0,006$ ). Sugarii cu forme medio-severe de bronșiolită au avut media presiunii în artera pulmonară semnificativ crescută față de cei cu forme clinice ușoare ( $p=0,001$ ).

**Concluzii:** Ecocardiografia Doppler poate aduce informații importante la sugarii cu bronșiolită, prin identificarea celor care dezvoltă hipertensiune pulmonară în cursul bolii, putând furniza un criteriu de severitate, de prognostic și de ghidare terapeutică.

**Cuvinte-cheie:** bronșiolită, hipertensiune pulmonară, sugari

### ABSTRACT

#### **Bronchiolitis and pulmonary hypertension**

**Objectives:** The study was undertaken to assess whether previously healthy infants with bronchiolitis develop elevated pulmonary artery pressures.

**Material and Methods:** We performed 2D and Doppler echocardiography in 94 infants, aged between 2 and 12 months, from November 2007 to December 2009. 47 infants had bronchiolitis and 47 were in the control group. We excluded children with congenital heart diseases and other conditions associated with pulmonary hypertension. The method of time to peak velocity corrected for heart rate was used to estimate pulmonary arterial pressure (PAP). A Student's t-test for independent samples was used to compare the mean values of variables.

**Outcomes:** Increased mean pulmonary pressures ( $>25\text{mmHg}$ ) were measured in 13 infants with bronchiolitis. The values were categorized as mild-moderate pulmonary hypertension. Mean PAP were significantly increased in subjects with bronchiolitis, vs. control ( $p=0.001$ ). In infants with bronchiolitis, hospitalisation was significantly longer at patients with pulmonary hypertension vs. normal PAP ( $p=0.006$ ). Mean PAP were significantly increased in subjects with a moderate/severe episode of wheezing at admission vs. a mild episode ( $p=0.001$ ).

**Conclusions:** Echocardiography brings valuable informations regarding pulmonary hypertension in bronchiolitis. PHT could be a criterion in establishing the severity of disease, a prognosis factor and an element of therapeutic guidance.

**Key-words:** bronchiolitis, pulmonary hypertension, infants

### Introducere

Aprecierea neinvazivă, prin ecocardiografie, a presiunii în artera pulmonară la bolnavii cu afecțiuni respiratorii a constituit o continuă provocare în ultimii 20 de ani. Studiile efectuate la copil sunt relativ puține și pe loturi mici, comparativ cu cele efectuate la adulții cu cord pulmonar, cele mai multe axându-se în special pe patologia respiratorie neonatală și pe

fibroza chistică. Impactul pneumopatiilor acute asupra circulației pulmonare a copilului continuă să rămână un domeniu puțin explorat. În plus, dacă ne referim doar la bronșiolită, rezultatele celor câtorva studii sunt neconcordante.

Într-un studiu din 1988 pe 19 pacienți, Pahl<sup>1</sup> concluziona că la copiii cu cord structural normal, bronșiolita cu virus respirator sincițial nu produce o scădere semnificativă a perfor-

manței cardiace și nici o creștere semnificativă a rezistenței pulmonare. Un an mai târziu însă, Sreeram<sup>2</sup> publica un studiu pe 21 de copii cu bronșiolită și cord normal, la care se înregistrează o creștere semnificativă a presiunii sistolice în artera pulmonară, măsurată pe baza insuficienței tricuspidiene, dar care se normaliza odată cu ameliorarea clinică. În 2000, Fitzgerald & al studiază 6 copii intubați și ventilați pentru forme severe de bronșiolită și decelează valori crescute ale PAP la 4 dintre ei, de asemenea cu revenire la normal după vindecarea bolii respiratorii<sup>3</sup>.

În 1983, Kitabatake<sup>4</sup> a descris o corelație strânsă între timpul de ascensiune la pulmonară (TAP) și presiunea în artera pulmonară (PAP) la 33 de pacienți adulți, la care s-au practicat ecocardiografie Doppler și cateterism cardiac. Ecuația de regresie era una nonliniară, iar coeficientul de corelație se ameliorează atunci când se ținea cont de frecvența cardiacă, prin raportarea TAP la perioada de ejeție a ventriculului drept (PEVD).

Într-un studiu pe 86 de copii, investigați de asemenea ecocardiografic și prin cateterism, cu aluri ventriculare cuprinse între 56 și 168, Serwer & al<sup>5</sup> au constatat că raportul TAP/PEVD depindea în continuare de alura ventriculară (AV), nu doar de presiunea pulmonară. TAP se corela negativ liniar cu alura ventriculară la copiii sănătoși și de aici s-a stabilit o ecuație prin care se putea aprecia un TAP normal (TAPN) pentru o AV dată:  $TPVN = 182.3 - 0.79 \times AV$ . Ecuațiile de regresie non-liniare pentru calcularea presiunii pulmonare și coeficienții lor de corelație au fost:

$$PAP \text{ sistolică} = e^{(5.8 - 2.5 TAP/TAPN)}, r = -0.91, p < 0,01$$

$$PAP \text{ medie} = e^{(5.5 - 2.7 TAP/TAPN)}, r = -0.87, p < 0,01$$

Alte încercări, care au folosit ecuații de regresie liniară (Akiba&al), cu corectarea TAP sau a raportului TAP/PEVD prin împărțire la radical din RR (durata ciclului cardiac), au avut coeficienți de corelație inferiori<sup>6</sup>.

### Obiective

Studiul își propune măsurarea non-invazivă, prin ecocardiografie, a presiunii arteriale pulmonare la un lot de sugari cu bronșiolită și la un lot martor.

### Materiale și metode

Au fost luați în studiu 94 de sugari cu vârste cuprinse între 2 și 12 luni, examinați ecocardiografic în S.C.U.C. „Gr. Alexandrescu” de către același medic, între anii 2007-2009, care au fost grupați în 2 loturi. Primul lot a cuprins 47 de sugari sănătoși la care s-a solicitat examen ecocardiografic de screening (pentru sufluri funcționale, de exemplu) sau copii spitalizați pentru afecțiuni fără potențială implicare cardio-respiratorie. În cel de-al doilea lot s-au inclus 47 de sugari, internați cu diagnosticul de bronșiolită, stabilit pe date clinico-anamnestic, radiologice, puls-oximetrice și de laborator. Niciunul dintre pacienți nu a provenit din unitatea de terapie intensivă și nu a fost ventilat mecanic. Bronșiolita a fost încadrată clinic ca ușoară, medie sau severă pe baza gravității formei de wheezing la internare, conform criteriilor ghidului GINA 2006<sup>7</sup>.

Ținând cont de celelalte entități patologice citate în literatură, ce influențează presiunea pulmonară, s-au exclus din studiu sugarii cu maladii cardiace congenitale, hipertensiune

portală, infecție HIV, tezurismoze, hemoglobinopatii, boli mieloproliferative, hipertensiune pulmonară familială.

Pacienții au fost examinați cu aparatul General Electrics Logiq 500, cu transductorul multifrecvență pentru cord S61 I, de 5MHz(4-6MHz). Sugarii nu au fost sedați. Artera pulmonară a fost vizualizată din secțiunea ax scurt la baza cordului și eșantionul de Doppler pulsat plasat central și imediat distal de valva pulmonară. Pe imaginea freezeată s-au măsurat TAP, PEVD și lungimea ciclului cardiac, pe baza căreia s-a dedus frecvența cardiacă la momentul examinării. Intervalele menționate s-au notat ca medii efectuate pe cinci cicluri cardiace succesive. Presiunile pulmonare sistolice și medii au fost calculate pe baza ecuațiilor de regresie mai sus menționate.

Hipertensiunea pulmonară a fost încadrată ca ușoară, moderată și severă pe baza unei PAP sistolice apreciată ecocardiografic ca situându-se în intervalele 40-45, 46-60, respectiv >60mmHg.

Analiza statistică s-a efectuat cu testul Student; s-a considerat semnificativ statistic  $p < 0,05$ .

### Rezultate

În lotul celor 47 de sugari cu bronșiolită, vârsta medie a fost de 5,88 luni, iar raportul pe sexe M/F=34/13. Lotul de control, cuprinzând tot 47 de sugari, a avut o vârstă medie de 5,57 luni și un raport M/F=26/21. Diferența repartiției pe sexe este ne semnificativă statistic ( $p=0,13$ ).

Presiuni crescute în artera pulmonară ( $PAPm > 25$  mmHg) s-au înregistrat la 13 pacienți cu bronșiolită (35%) și la un singur pacient din lotul martor, în vârstă de 2 luni. Hipertensiunea pulmonară a fost încadrată ca ușoară la 6 pacienți și moderată la 7 pacienți. 24 de sugari cu bronșiolită (65%) au avut presiuni pulmonare normale. Doar 3 dintre sugari au avut insuficiență tricuspidiană ușoară, 2 din lotul martor și 1 dintre cei cu bronșiolită, fără hipertensiune pulmonară. Valorile PAPs ale acestora, calculate prin ecuația Bernoulli, au concordat cu cele calculate prin ecuația de regresie de mai sus. Nu s-a înregistrat dilatație sau hipertrofie ventriculară dreaptă la niciunul dintre subiecți, iar în privința contractilității ventriculare drepte, valorile TAPSE au fost toate peste valoarea minimă admisă pentru vârstă<sup>8</sup>.

Analizând mediile presiunilor pulmonare, sistolică și medie, în cele două loturi, s-a constatat o diferență înalt semnificativă statistic, de 8,36 mmHg pentru PAPs, respectiv 5,56 mmHg pentru PAPm, în favoarea lotului cu bronșiolită ( $p < 0,001$ ). Valorile PAPs, exprimate ca medie  $\pm$  deviația standard, au fost de  $31,63 \pm 13,46$  mmHg la pacienții cu bronșiolită vs.  $23,27 \pm 8,09$  mmHg în lotul de control. PAPm a fost de  $19,57 \pm 8,98$  mmHg la pacienții cu bronșiolită vs.  $14,01 \pm 5,24$  mmHg în lotul de control (Tabelul I).

Durata spitalizării a fost semnificativ mai mare la cei cu bronșiolită și hipertensiune pulmonară ( $12,38 \pm 7,86$  zile) față de sugarii cu bronșiolită și presiune pulmonară normală ( $7,41 \pm 3,74$  zile), cu o diferență de 4,97 zile ( $p=0,006$ ) (Tabelul II).

Sugarii cu forme medio-severe de bronșiolită au avut media presiunii în artera pulmonară semnificativ crescută față de cei cu forme clinice ușoare, cu o diferență de 8,29 mmHg pentru PAPm ( $p=0,001$ ) și de 12,48 mmHg pentru PAPs ( $p=0,001$ ). Valorile PAPs au fost de  $37,68 \pm 13,64$  mmHg la pacienții cu forme medio-severe de bronșiolită vs.  $25,2 \pm 10,37$  mmHg la cei cu forme ușoare. PAPm a fost de  $23,59 \pm 9,22$  mmHg la pacienții cu forme medio-severe vs.  $15,3 \pm 6,77$  mmHg la cei cu forme ușoare (Tabelul III).

**Tabelul I.**  
**Test Student pentru compararea mediilor PAPm si PAPs la sugarii cu bronșiolită vs. lot de control**

Statistica grupelor					
	Diagnostic	Nr.pacienți	Media	Deviația standard	Eroarea standard
PAP medie	sănătoși	47	14,01	5,24	0,76
	bronșiolită	47	19,57	8,98	1,31
PAP sistolică	sănătoși	47	23,27	8,09	1,18
	bronșiolită	47	31,63	13,46	1,96

Testul eșantioanelor independente					
		Test Levene pentru egalitatea dispersiilor		t-test pentru egalitatea mediilor	
		F	Sig.	t	df
PAP medie	Dispersii egale asumate	8,55	0,004	-3,66	92
	Dispersii egale neasumate			-3,66	74,07
PAP sistolică	Dispersii egale asumate	8,13	0,005	-3,65	92
	Dispersii egale neasumate			-3,65	75,42

Testul eșantioanelor independente				
		t-test pt.egalitatea mediilor		
		p statistic	Diferența medie	Dif. erorii standard
PAP medie	Dispersii egale asumate	0,000	-5,55	1,52
	Dispersii egale neasumate	0,000	-5,55	1,52
PAP sistolica	Dispersii egale asumate	0,000	-8,36	2,29
	Dispersii egale neasumate	0,000	-8,36	2,29

Testul eșantioanelor independente				
		t-test pt.egalitatea mediilor		
		95% interval de încredere al diferenței		
		Minim	Maxim	
PAP medie	Dispersii egale asumate	-8,57	-2,54	
	Dispersii egale neasumate	-8,58	-2,53	
PAP sistolica	Dispersii egale asumate	-12,91	-3,81	
	Dispersii egale neasumate	-12,92	-3,8	

S-au mai analizat influența greutății la naștere (GN), a numărului de zile de la debutul bolii, pH-ului din sângele venos, saturației în oxigen (SaO<sub>2</sub>) minime înregistrate pe parcursul internării. S-a constatat că, în rândul celor cu HTP, mediile GN, numărului zilelor de la debut, pH-ului și SaO<sub>2</sub> au fost mai mici comparativ cu cele ale sugarii cu bronșiolită fără HTP, dar fără semnificație statistică. (Tabelul IV). S-au comparat și mediile frecvențelor cardiace între cele două subloturi de sugari cu bronșiolită și s-a constatat o diferență nesemnificativă între cei cu HTP și cei cu PAP normală.

### Discuții

În bolile pulmonare cronice sunt recunoscute mai multe mecanisme fiziopatologice de creștere a presiunii pulmonare.

Atât în cazul afecțiunilor obstructive, cât și restrictive, vasoconstricția datorată hipoxiei și acidozei este recunoscută ca factor determinant principal. Alte mecanisme implicate ar fi efectul mecanic al hiperinflației pulmonare asupra patului vascular pulmonar, pierderea unor porțiuni de pat vascular în zonele de emfizem și uneori creșterea vâscozității datorită policitemiei asociate<sup>9</sup>.

Probabil că în bronșiolită efectul mecanic al inflației pulmonare joacă un rol esențial. Se știe că rezistența totală din circulația pulmonară depinde de echilibrul dintre cei doi determinanți ai tonusului vascular: vasele alveolare și vasele extraalveolare. Când exteriorul unui vas este supus presiunii alveolare, este clasificat ca vas alveolar (capilarele din mijlocul septului alveolar). Ele sunt supuse presiunii din căile

Tabelul II.

Test Student pentru compararea mediilor duratei de spitalizare la sugarii cu bronșiolită și HTP vs. bronșiolită fără HTP

Statistica grupelor					
	PAPm	Nr.pacienți	Media	Deviația standard	Eroarea standard
Durata spitalizării	>25	13	12,38	7,87	2,18
	≤25	32	7,41	3,74	0,66

Testul eșantioanelor independente					
		Test Levene pentru egalitatea dispersiilor		t-test pt. egalitatea mediilor	
		F	Sig.	t	df
Durata spitalizării	Dispersii egale asumate	9,13	0,004	2,89	43
	Dispersii egale neasumate			2,18	14,26

Testul eșantioanelor independente					
		t-test pt.egalitatea mediilor			
		p statistic	Diferența medie	Dif. erorii standard	
Durata spitalizării	Dispersii egale asumate	0,006	4,98	1,72	
	Dispersii egale neasumate	0,046	4,98	2,28	

Testul eșantioanelor independente					
		t-test pt.egalitatea mediilor			
		95% interval de incredere al diferenței			
		Minim	Maxim		
Durata spitalizării	Dispersii egale asumate	1,51	8,45		
	Dispersii egale neasumate	0,1	9,86		

aerene distale, care normal este apropiată de presiunea atmosferică (nivelul de referință 0 pentru presiunea vasculară). Vasele extraalveolare sunt de calibru mai mare (arteriole, venule), sunt vase intrapulmonare situate în septurile dintre alveole și supuse tracțiunii radiale exercitate de elasticitatea plămânului. Sunt vase supuse unei presiuni negative în general, ce aproximează presiunea pleurală. Schimbările de volum pulmonar au efecte opuse asupra rezistenței vaselor alveolare și extraalveolare. Când plămânul este inflat de la volumul rezidual la capacitatea reziduală funcțională (CRF), vasele alveolare sunt tracționate, își cresc diametrul și rezistența vasculară scade. Dincolo de CRF, pe măsura creșterii volumului pulmonar, capilarele alveolare își vor scădea diametrul, tot prin tracționare și rezistența vasculară va crește<sup>10</sup>.

Ecocardiografia nu face parte dintre investigațiile care se practică obligatoriu la sugarul cu bronșiolită. Copiii luați în studiu au fost trimiși pe baza decelării la examenul clinic a unui suflu cardiac, ce ulterior s-a dovedit funcțional, sau a hipertrofiei de timus ce creaa aspectul de falsă cardiomegalie pe radiografia pulmonară; alții prezentau crize de apnee cu cianoză. Studiul a pornit de la constatarea că, la o parte dintre aceștia, și în special la cei cu sindrom funcțional respirator mai intens, TAP măsura mai puțin de 1/3 din perioada de ejecție a ventriculului drept. De altfel, studiile lui Kosturakis<sup>11</sup>, Evans & Archer<sup>12,13</sup>, foloseau acest raport, cu un prag de 0,35,

pentru o apreciere semicantitativă a hipertensiunii pulmonare. La o parte dintre copiii care au acest raport scăzut, faptul se poate datora tahicardiei<sup>2</sup>. Raportul TAP/PEVD ar putea constitui un criteriu de recrutare, în practica zilnică, a celor suspecți de HTP, la care, ulterior, se va face corecția la frecvență și aplicarea ecuațiilor de regresie, mai complicate, pentru calculul PAP.

Identificarea sugariilor cu hipertensiune pulmonară în rândul celor cu bronșiolită introduce un element în plus în aprecierea severității bolii, dar ar putea fi și un indice de prognostic (vezi asocierea cu o durată mai lungă a spitalizării). Într-un studiu pe 542 de sugari cu bronșiolită, Brooks și McBride<sup>14</sup> au căutat identificarea elementelor care ar fi putut prevedea, la 17 dintre ei, evoluția gravă, cu necesitatea transferului în secția de terapie intensivă. Nici elementele anamnestice și nici examenul clinic la internare nu s-au dovedit utile în acest scop. Frecvența respiratorie și pulsoximetria la internare nu erau semnificativ modificate față de lotul de control. Frecvența respiratorie de peste 80/min și SaO<sub>2</sub> < 85% la momentul prezentării au avut o specificitate de 97%, dar o sensibilitate de < 30% pentru deteriorarea ulterioară, concluzionându-se că acești parametri au o utilitate limitată.

Identificarea celor cu hipertensiune pulmonară ar îndrepta atenția clinicianului spre soluțiile terapeutice ce vizează și circulația pulmonară, nu numai amendarea bolii respiratorii

**Tabelul III.**  
**Test Student pentru compararea mediilor PAP la sugarii cu forme medio-severe de bronșiolită față de cei cu forme clinice ușoare**

Statistica grupelor					
	Gravitate	Nr. pacienți	Media	Deviația standard	Eroarea standard
PAP medie	ușor	21	15,3	6,77	1,48
	medio-sever	24	23,59	9,22	1,88
PAP sistolică	ușor	21	25,2	10,37	2,26
	medio-sever	24	37,68	13,64	2,78

Testul eșantioanelor independente					
		Test Levene pt. egalitatea dispersiilor		t-test pt. egalitatea mediilor	
		F	Sig.	t	df
PAP medie	Dispersii egale asumate	0,946	0,336	-3,4	43
	Dispersii egale neasumate			-3,47	41,82
PAP sistolică	Dispersii egale asumate	0,733	0,397	-3,42	43
	Dispersii egale neasumate			-3,48	42,23

Testul eșantioanelor independente					
		t-test pt. egalitatea mediilor			
		p statistic	Diferența medie	Dif. erorii standard	
PAP medie	Dispersii egale asumate	0.001	-8,29	2,44	
	Dispersii egale neasumate	0.001	-8,29	2,39	
PAP sistolică	Dispersii egale asumate	0.001	-12,49	3,65	
	Dispersii egale neasumate	0.001	-12,49	3,59	

Testul eșantioanelor independente					
		t-test pt. egalitatea mediilor			
		95% interval de încredere al diferenței			
		Minim	Maxim		
PAP medie	Dispersii egale asumate	-13,22	-3,37		
	Dispersii egale neasumate	-13,12	-3,46		
PAP sistolică	Dispersii egale asumate	-19,85	-5,12		
	Dispersii egale neasumate	-19,72	-5,25		

propriu-zise: oxigen, aminofilină, isoproterenol, terbutalină. Se cunoaște deja un mecanism al reglării raportului ventilație-perfuzie, prin care dioxidul de carbon din alveolele normal perfuzate dilată căile aeriene<sup>9</sup>. În zonele hipoperfuzate, eliberarea CO<sub>2</sub> e diminuată iar bronhodilatația nu se mai produce. De altfel, există deja studii referitoare la tratamentul cu oxid nitric în forme grave de bronșiolită, gaz cunoscut pentru rolul său vasodilatator pulmonar<sup>15</sup>.

### Concluzii

Ecocardiografia este o metodă neinvazivă, ce ne poate orienta în privința hipertensiunii pulmonare. Metoda pe care am ales-o nu depinde de existența șunturilor intracardiace sau a regurgitărilor valvulare. Diagnosticarea hipertensiunii pul-

monare apărute în cursul unui episod de bronșiolită poate constitui un criteriu de gravitate al bolii și un element de prognostic (prin asocierea cu forme clinice mai severe și durată mai mare a spitalizării), dar poate orienta și conduita terapeutică.

### Bibliografie

1. Pahl E, Gidding S. Echocardiographic Assessment of Cardiac Function During Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 1988; 81:6: 830-834.
2. Sreeram N, Watson J G, Hunter S. Cardiovascular Effects of Acute Bronchiolitis. *Acta Paediatr Scand* 1989; 80:1: 133-136.
3. Fitzgerald D, Davis G, Rohlicek C etc. Quantifying pulmonary hypertension in ventilated infants with bronchiolitis: A pilot study. *J Paediatr Child Health*. 2000; 37:1: 64-66.
4. Kitabatake A, Inoue M, Asao M. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983; 68: 302-309

**Tabelul IV.**  
**Alte variabile analizate la pacienții cu bronșiolită,**  
**la care diferențele nu au fost semnificative statistic între cele 2 subloturi (cu/fără hipertensiune pulmonară)**

	<b>HTP</b>	<b>PAPnormala</b>	<b>diferența</b>	<b>p</b>
<b>GN</b>	3112,5g	3122,76g	10,26g	0,963
<b>Nr.zile debut</b>	6,85	7,68	0,83	0,755
<b>pH</b>	7,364	7,3694	0,0054	0,854
<b>SaO2</b>	90,75%	93,5%	2,75%	0,314
<b>AV</b>	124,63/min.	126,90/min.	2,27/min.	0,628

GN = greutatea la naștere, AV = alura ventriculară

5. Serwer G A, Cogle A G, Eckerd J M. Factors Affecting Use of the Doppler-Determined Time from Flow Onset to Maximal Pulmonary Artery Velocity for Measurement of Pulmonary Artery Pressure in Children. *A J. Cardiol* 1988; 58: 352-356.
6. Akiba T, Yoshikawa M, Otaki S etc. Prediction of Peak Pulmonary Artery Pressure by Continuous-Wave Doppler Echocardiography in Infants and Children. *Pediatr Cardiol* 1988; 9:225-229.
7. Global Initiative for Asthma. A Pocket Guide for Asthma Management and Prevention in Children. Available from: <http://www.ginasthma.org>. Revised 2006: 20.
8. Koestenberger M, Ravekes W, Everett A etc. Right Ventricular Function in Infants, Children and Adolescents: Reference Values of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in 640 Healthy Patients and Calculation of z Score Values; *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 6 :715-719.
9. Parrish D, Seilheimer D; Pulmonology: Considerations for the Pediatric Cardiologist. In: Garson A, Brickner T, McNamara D, *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*; Lea &Febiger, 1990: 2501-2515.
10. Carvahlo W B, Johnston C, Fonseca M C .Bronchiolitis and pneumonia. In: *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care*; 4th edition; Lippincott Williams&Wilkins, 2008: 716-730.
11. Kosturakis D. Doppler echocardiographic prediction of pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1984; 53(8): 1110-5.
12. Evans N J, Archer L N. Doppler assessment of pulmonary artery pressure and extrapulmonary shunting in the acute phase of hyaline membrane disease; *Arch Dis Child* 1991; 66: 6-11.
13. Evans N J, Archer L N. Postnatal circulatory adaptation in healthy term and preterm neonates. *Arch Dis Child* 1990; 65: 24-26.
14. Brooks AM, McBride JT, McConnochie KM etc. Predicting deterioration in previously healthy infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1999;104:463-7.
15. Hoehn T, Krause M, Krueger M etc. Treatment of respiratory failure with inhaled nitric oxide and frequency ventilation in an infant with respiratory syncytial virus pneumonia and bronchopulmonary dysplasia *Respiration* 1998; 65(6):477-80.