

Edyta Głowacka, Grzegorz Lis

Oddział Pulmonologii i Alergologii, Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. med. Jacek J. Pietrzyk

Dysplazja oskrzelowo-płucna — wczesne i odległe następstwa w zakresie układu oddechowego

Bronchopulmonary dysplasia — early and long-term pulmonary sequelae

Abstract

Improvement in perinatal care have resulted in significantly increased survival of premature infants. Discontinuation of correct intrauterine lung development and a necessity of oxygen-therapy and/or mechanical ventilation become a reason of bronchopulmonary dysplasia (BPD). In the first period of life the main complaint of these patients is oxygen dependence. Moreover the risk of serious infections of lower respiratory tract (particularly RSV) increases. This becomes the reason of readmission of about 50% prematures with diagnosed BPD in the first year of life. The main problem of these patients is airway obstruction, which very often doesn't respond to bronchodilators. The probable reason of these disturbances is imperfect development of respiratory system and remodelling of respiratory tract. Reduction in lung function (reduced FEV₁, PEF, FVC) persists until adolescence. Acceleration of the decrease in FEV₁/FVC ratio may suggest that these patients are a risk group of COPD development. The assessment of lung radiography at the age of 11 years of former prematures with diagnosed BPD reveals the presence of persistent emphysematic changes (86% of these children had one or more bubbles). Abnormalities in chest high resolution CT occur in the majority of these patients (in 81.3% of the 10-years-olds group and in 92.5% of 18-year-olds group). Further prospective long-term study of prematures is essential for the establishment of remote prognosis and treatment standards.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, pulmonary sequelae

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 437–445

Streszczenie

Poprawa opieki perinatalnej w ostatnich latach spowodowała wzrost przeżywalności dzieci przedwczesnie urodzonych. Przerwanie prawidłowego, wewnątrzmacicznego rozwoju płuc wraz z następowym urazem, związanym z koniecznością stosowania wentylacji mechanicznej i tlenoterapii, powoduje rozwój zaburzeń określanych dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD). W pierwszym okresie życia zasadniczym problemem tych chorych jest zależność od tlenu. Zwiększona zapadalność na infekcje o ciężkim przebiegu (zwłaszcza o etiologii RSV) jest przyczyną rehospitalizacji w ciągu 1. roku życia u około 50% wcześniaków z rozpoznaniem BPD. U takich dzieci dużym problemem staje się zwalczanie objawów obturacji dróg oddechowych, które w wielu wypadkach słabo ustępują po podaniu bronchodylatorów. Prawdopodobnie u podłoża tego zjawiska leżą zaburzenia prawidłowego rozwoju układu oddechowego i następujący remodeling w obrębie dróg oddechowych. Nieprawidłowości w wynikach badań czynnościowych (obniżenie FEV₁, PEF, FVC) utrzymują się do późnego okresu dojrzewania, a przyspieszenie tempa spadku wskaźnika FEV₁/FVC z wiekiem może sugerować, że osoby te stanowią grupę ryzyka rozwoju „nowej POChP”. Ocena radiogramów płuc w 11. roku życia w grupie byłych wcześniaków z rozpoznaną BPD wykazuje obecność przetrwałych zmian rozedmowych z obecnością jednego lub więcej pęcherzy u 86% dzieci. Nieprawidłowości w obrazie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości stwierdza się u większości tych pacjentów (u 81,3% w grupie badanych w 10. roku życia i u 92,5% w wieku 18 lat). Dalsze prospektywne badania obejmujące wieloletnią obserwację dzieci przedwczesnie urodzone są niezbędne dla określenia odległego rokowania i wyznaczenia standardów ich leczenia.

Słowa kluczowe: dysplazja oskrzelowo-płucna, następstwa w układzie oddechowym

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 437–445

Adres do korespondencji: Edyta Głowacka, ul. Wielicka 265, 30–663 Kraków, tel.: (012) 658 20 11, faks: (012) 658 44 46, e-mail: edytaglo@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.01.2008 r.
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 0867–7077

Wstęp

Poprawa opieki perinatalnej i neonatologicznej w ostatnich dekadach wpłynęła na znaczący wzrost przeżywalności dzieci przedwcześnie urodzonych. Objawy niewydolności oddechowej stanowią podstawowy problem kliniczny w tej grupie pacjentów. Nasuwa się więc pytanie — jakie są odległe skutki zaburzenia prawidłowego rozwoju wewnątrzmacicznego płuc, przerwane przedwczesnym porodem i następowej, często intensywnej terapii stosowanej w pierwszych tygodniach życia.

W 1967 roku Northway opisał kliniczne, radiologiczne i patologiczne zmiany u noworodków z ciężkim zespołem zaburzeń oddychania, które wymagały leczenia za pomocą przedłużonej wentylacji mechanicznej i tlenoterapii wysokimi stężeniami tlenu. Zastosowany dla tego zespołu chorobowego termin dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD, *bronchopulmonary dysplasia*) podkreśla zajęcie procesem miąższu płuc i dróg oddechowych. Od tego czasu wprowadzono kilka definicji tego schorzenia.

Definicja

Bancalari i wsp. [1] w 1979 roku zdefiniowali BPD jako chorobę układu oddechowego u dzieci, które wymagały przynajmniej 3 dni mechanicznej wentylacji, były ciągle zależne od tlenu przez ponad 28 dni oraz obserwowano u nich objawy wysiłku oddechowego i charakterystyczny obraz radiologiczny płuc. W 1988 roku Shennan i wsp. [2] zasugerowali, że konieczność leczenia tlenem noworodków z bardzo małą masą urodzeniową (< 1500 g) i urodzonych przed 32. tygodniem ciąży, w wieku 36 tygodni od poczęcia jest lepszym czynnikiem predykcyjnym schorzenia płuc niż konieczność leczenia tlenem w wieku 1 miesiąca. Wprowadzono wówczas określenie „przewlekła choroba płuc” (CLD, *chronic lung disease*) używane zamiennie z terminem BPD. Przewlekła choroba płuc wcześniaków w większości wypadków jest wywo-

łana odpowiedzią niedojrzałych płuc na wczesne narażenie na oddychanie powietrzem, rzadziej urazem ciśnieniowym i toksycznym działaniem tlenu. Opisana przez Jobe'a [3] w 1999 roku *new BPD* rozwija się u wcześniaków, u których zaraz po urodzeniu nie obserwuje się istotnych objawów ze strony płuc. Podstawą choroby są zaburzenia prawidłowego rozwoju pęcherzyków i naczyń płucnych.

Definicja BPD/CLD została poddana ocenie w ramach programu *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD), *National Heart, Lung and Blood Institute* w czerwcu 2000 roku. W konsensusie zaproponowano kryteria diagnostyczne BPD, które przedstawia tabela 1 [4].

Wykazano wzrost częstości powikłań płucnych w przypadku progresji postaci umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej choroby płuc. Podobną zależność zaobserwowano w stosunku do rozwoju neurologicznego w ocenianej grupie. Zmiany radiologiczne nie zostały natomiast uwzględnione w kryteriach diagnostycznych BPD z uwagi na subiektywne różnice w interpretacji obrazu radiologicznego. Nie wykazano również ich wpływu na diagnostyczną czułość i swoistość.

Epidemiologia

Częstość BPD jest odwrotnie proporcjonalna do wieku płodowego i urodzeniowej masy ciała. Obecnie jest ona rzadko opisywana u dzieci urodzonych powyżej 32. tygodnia trwania ciąży. W zależności od przyjętych kryteriów BPD rozpoznawana jest u różnego odsetka pacjentów, co ilustruje tabela 2 [5].

W Stanach Zjednoczonych, według danych *National Center for Health*, około 1,5% noworodków rodzi się przedwcześnie, z urodzeniową masą ciała poniżej 1500 g, a u 19–23% z nich rozwija się przewlekła choroba płuc. W Europie częstość występowania BPD waha się u noworodków z urodzeniową masą ciała poniżej 1500 g od 13,2% w Szwajcarii, 15% we Francji do 18% w Danii [6].

Tabela 1. Definicja BPD według konsensusu NICHD 2000 [4]

Table 1. Definition BPD according to consensus NICHD 2000 [4]

| | |
|---|---|
| Wiek płodowy | < 32. tygodnia |
| Terapia tlenem | > 21% przez co najmniej 28 dni |
| Punkt czasowy dla oceny stopnia ciężkości | Ocena w 36. tygodniu wieku płodowego lub w dniu wypisu do domu (co nastąpi wcześniej) |
| Stopnie ciężkości: | |
| Łagodna BPD | Bez konieczności terapii tlenem > 21% |
| Umiarkowana BPD | Konieczność leczenia tlenem < 30% |
| Ciężka BPD | Konieczność leczenia tlenem ≥ 30% i/lub wentylacja mechaniczna lub CPAP |

Tabela 2. Częstość BPD w zależności od urodzeniowej masy ciała i stosowanego kryterium rozpoznania [5]**Table 2. BPD frequency depending on birth body mass and diagnostic criterion [5]**

| Urodzeniowa masa ciała | Zależność od tlenu w 28. dobie życia | Zależność od tlenu w 36. tygodniu postkonceptyjnym |
|------------------------|--------------------------------------|--|
| < 750 g | 90–100% | 54% |
| 750–999 g | 50–70% | 33% |
| 1000–1249 g | 30–60% | 20% |
| 1250–1499 g | 6–40% | 10% |

Patofizjologia

Patofizjologia BPD pozostaje ciągle tematem badań. Wiele nakładających się czynników powoduje uraz miąższu płuc, stan zapalny, w rezultacie jego włóknienie i nieprawidłowy proces dojrzewania. Niedojrzałość płuc jest jednym z najważniejszych czynników etiopatologicznych tego schorzenia. System antyoksydacyjny płodu dojrzewa w ostatnim trymestrze ciąży, stąd u wcześniaków stwierdza się obniżoną aktywność enzymów antyoksydacyjnych, która w połączeniu z obniżonym stężeniem antyproteaz stanowi istotną przyczynę braku kontroli nad toczącym się procesem zapalnym. Rola aktywnych metabolitów tlenu i mechanicznej wentylacji (uraz ciśnieniowy, uraz objętościowy) została udowodniona przez wielu badaczy. Oczywisty wydaje się także wpływ na rozwój dysplazji wrodzonych i nabytych infekcji (uwolnienie mediatorów stanu zapalnego). Przetrwali przewod tętniczy Botala, powodując zwiększenie przepływu płucnego i obrzęk śródmiąższowy, zmniejsza podatność płuc i zwiększa opór dróg oddechowych. W rezultacie noworodek wymaga zastosowania wyższych parametrów wentylacji mechanicznej przez dłuższy czas i w konsekwencji dochodzi do przyspieszonego rozwoju BPD. Prawdopodobnie w rozwoju zmian o charakterze dysplazji mogą odgrywać rolę również predyspozycje genetyczne. Mechanizm tego podłoża nie został jeszcze poznany, ale dotyczy to zapewne zaburzeń regulacji procesów naprawczych tkanki płucnej i proliferacji fibroblastów. Mediatorzy zapalenia w uszkodzonej tkance płucnej stymulują ekspresję genów regulatorowych dla czynników wzrostu (np. transformujący czynnik wzrostu [TGF- β , *transforming growth factor β*]), co predysponuje do rozwoju schorzenia [7].

W okresie przed stosowaniem egzogenego surfaktantu dominującymi zmianami patologicz-

nymi rozwijającymi się w przebiegu dysplazji był przewlekły stan zapalny z włóknieniem śródmiąższowym i metaplazją płaskonabłonkowa oraz hipertrofia mięśniówki dróg oddechowych. W następstwie tych zmian rozwijały się zaburzenia sercowo-naczyniowe: uszkodzenie komórek endotelium i ich proliferacja oraz hipertrofia warstwy mięśniowej dużych naczyń i prawej komory (serce płucne). Ta „klasyczna” postać BPD jest dziś rzadziej spotykana. Od lat 90. ubiegłego stulecia, wraz z poprawą opieki neonatologicznej i wzrostem przeżywalności skrajnych wcześniaków, które przychodzą na świat, gdy ich płuca są w fazie kanalikowej rozwoju, głównym problemem staje się zahamowanie rozwoju i wzrostu płuc oraz procesu alweolaryzacji. Obserwuje się zmniejszoną liczbę większych pęcherzyków płucnych, mniej nasilone zmiany o charakterze włóknienia, mniejszego stopnia hipertrofię mięśniówki dróg oddechowych i mniej wyrażoną metaplazję nabłonka. Ponadto zahamowanie rozwoju mikrokrążenia powoduje wzrost oporu naczyniowego. Taki obraz jest powszechnie znany jako „nowa” postać BPD [7].

Obraz kliniczny

Na obraz kliniczny BPD składają się objawy ze strony układu oddechowego, których nasilenie zależy od stopnia zawansowania choroby. Wiodącymi są tlenozależność, *tachypnoe*, *dyspnoe* i wysiłek oddechowy. W bardziej zaawansowanych przypadkach dochodzi do hipoksemii, czasami z towarzyszącą hiperkapnią. Częstymi objawami są kaszel i świszczący oddech. Nieprawidłowe zjawiska osłuchowe (trzeszczenia, rżężenia i świsty) są również nieodłączne. U wielu dzieci dochodzi do wtórnych deformacji klatki piersiowej. Zła tolerancja wysiłku może objawiać się trudnościami z adaptacją do wysiłku wynikającego ze ssania (kłopoty z karmieniem). W zaawansowanych przypadkach w zapisie EKG stwierdza się cechy przerostu prawej komory.

Następstwa

Wczesne uszkodzenie płuc związane z wcześniactwem może dawać bliskie i odległe konsekwencje. Zwalczanie hipoksemii, obserwowanej u większości pacjentów w pierwszych tygodniach życia, stanowi podstawę zapobiegania późnym skutkom choroby. Hipoksemia stanowi bowiem główną przyczynę rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych (nadciśnienia płucnego i „serca płucnego”), ponadto upośledza prawidłowy rozwój

mózgu i przyrost masy ciała. Niekontrolowane leczenie hipoksemii zwiększa prawdopodobieństwo epizodów bezdechów i następowo ryzyko nagłej śmierci niemowlęcia.

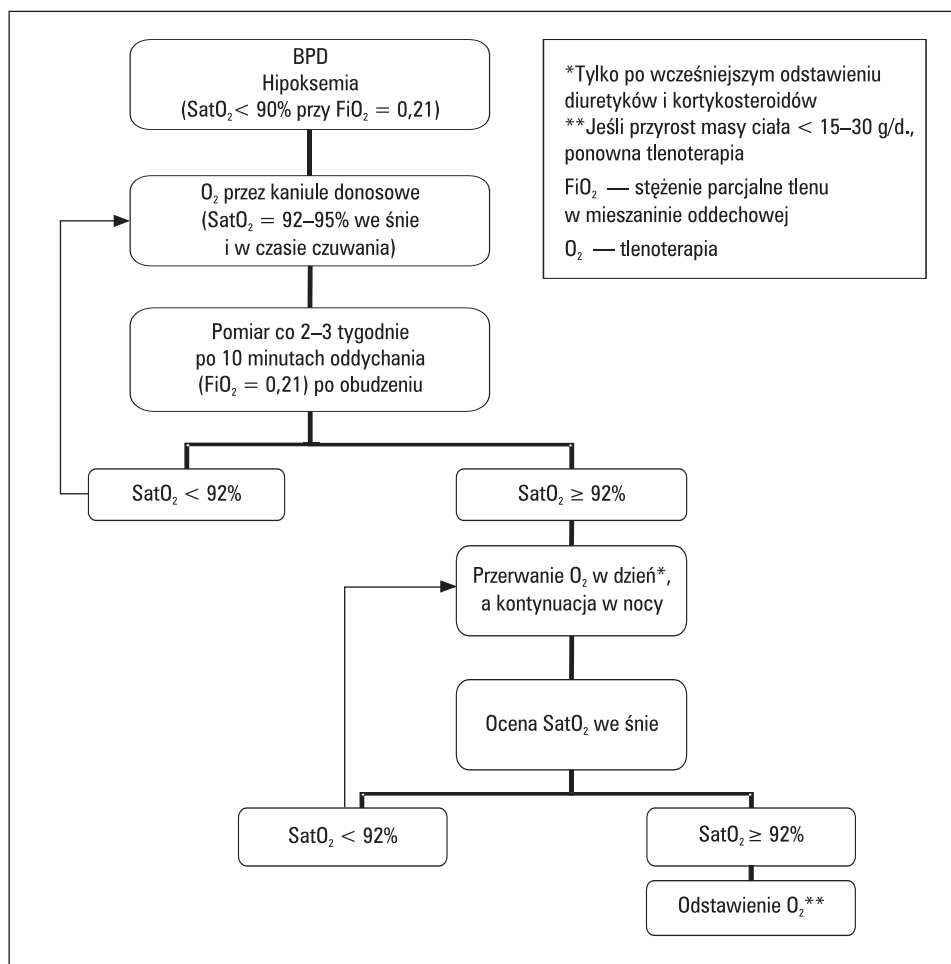
Tlenozależność

W ciężkich postaciach BPD niemowlę wymaga tlenu podawanego przez kaniule donosowe nawet przez kilka miesięcy po wypisie ze szpitala. Suplementacja tlenem powinna zapewniać choremu saturację hemoglobiny na poziomie 92–95%, a u niemowląt z cechami nadciśnienia płucnego na poziomie wyższym — 95–96%. Choć istnieją drobne kontrowersje co do pożądanego poziomu oksigenacji, to pełna zgodność dotyczy konieczności utrzymywania jej na stałym poziomie i unikania przerywanej substytucji tlenu. Algorytm suplementacji tlenem opracowany na podstawie wytycznych zaproponowanych przez Nievasa i Chernicka [5] w 2002 roku przedstawia rycina 1.

Jeśli po odstawieniu tlenoterapii, mimo dobrej tolerancji wysokokalorycznych posiłków, nie uzyskuje się prawidłowych przyrostów masy ciała, należy ponownie wrócić do substytucji tlenu. Może to bowiem wskazywać na przejściowe, niezauważane epizody hipoksemii.

Badania czynnościowe

Ocena funkcji układu oddechowego u niemowląt jest bardzo trudna i wymaga trudno dostępnego, specjalistycznego sprzętu. Opublikowane wyniki badań wskazują na wzrost oporu dróg oddechowych i ograniczenie przepływów powietrza, obniżenie podatności płuc (w następstwie włóknienia), wzrost objętości zalegającej (RV, *residual volume*) i czynnościowej pojemności zalegającej (FRC, *functional residual capacity*). Khoulood i wsp. na podstawie prospektywnej 3-letniej obserwacji 65 noworodków z rozpozną BPD, z których 89% stanowiły dzieci urodzone poniżej 28. tygo-



Rycina 1. Algorytm terapii tlenem w BPD. Opracowano na podstawie kryteriów zaproponowanych przez Nievasa i Chernicka [5]

Figure 1. Oxygen therapy algorithm in BPD. Based on criteria proposed by Nievas and Chernick [5]

dnia trwania ciąży, wykazali, że w 36 miesiącu życia kaszel występował u 75% dzieci, a świszczący oddech u 30% badanych dzieci. Wyniki wykonanych badań czynnościowych płuc w 6., 12. i 24. miesiącu życia udokumentowały ograniczenie przepływów wydechowych u 50% w 6. i 12. miesiącu oraz u 45% w 24. miesiącu życia. Odwracalność obturacji po podaniu bronchodylatora w 6., 12. i 24. miesiącu życia obserwowano odpowiednio u 30%, 23% i 21% badanych. Ta odpowiedź pogarszała się wraz z wiekiem u wszystkich dzieci, ale najbardziej u tych z ciężką obturacją (wartości FEV_1 [forced expiratory volume in one second] < 5 percentyla). U większości dzieci z ciężkimi zaburzeniami przepływu nie obserwowano poprawy w tym zakresie w kolejnych pomiarach. W badaniu wykazano także liniowy wzrost FRC z wiekiem pacjentów [8].

Ocenę czynników ryzyka wystąpienia świszczącego oddechu u dzieci przedwcześnie urodzonych przeprowadzili ostatnio Broughton i wsp. [9]. Analizą objęto dane 111 dzieci urodzonych poniżej 29. tygodnia ciąży, które zostały włączone do dwóch niezależnych randomizowanych badań: 1. oceniające wpływ wentylacji oscylacyjnej na rozwój BPD i 2. mające na celu ocenę wpływu infekcji RSV u wcześniaków na ich chorobowość. Badania czynnościowe u wszystkich dzieci były wykonane po ukończeniu 1. roku skorygowanego. Niemowlęta były kwalifikowane do grupy „ze świszczącym oddechem”, jeśli obserwowano świsty co najmniej w jednym dniu w 2-tygodniowym okresie obserwacji w 12. miesiącu życia. W grupie poddanej analizie 63% dzieci miało rozpoznane BPD, a u 75% z nich występowały epizody świszczącego oddechu. Z kolei w grupie z udokumentowaną przebytą infekcją RSV (35 wcześniaków) świszczący oddech wystąpił u 49%. Wynik analizy regresji wykazał, że wiek płodowy, długość ciała, atopia w wywiadzie rodzinnym i niski stosunek FRC_{He}/FRC_{plet} znacząco korelowały z występowaniem świstów. Obniżona FRC mierzona metodą rozcieńczania helu (FRC_{He}) w stosunku do oznaczonej pletyzmograficznie (FRC_{plet}) wskazuje na obecność pułapki powietrznej i sugeruje nieprawidłowości dotyczące drobnych dróg oddechowych, co może być przyczyną słabej odpowiedzi na bronchodylatory. W badaniu potwierdzono również zwiększony opór dróg oddechowych w grupie ze świszczącym oddechem.

W badaniach czynnościowych płuc wykonanych w 11. roku życia u dzieci przedwcześnie urodzonych wykazano znamienne obniżone wartości FEV_1 (średnio 64% \pm 21% wartości należnej) w grupie z rozpoznaniem BPD w porównaniu z grupą

kontrolną (85% \pm 11%) przedwcześnie urodzonych bez BPD. Dzieci z dysplazją miały znacznego stopnia pułapkę powietrzną z odsetkiem objętości zalegającej w stosunku do całkowitej pojemności płuc wynoszącym 37% (\pm 13%) w porównaniu z 25% (\pm 4%) w grupie kontrolnej. Wykazano również odwrotnie proporcjonalną zależność między wartościami FEV_1 a długością okresu suplementacji tlenem w okresie noworodkowym. Dzieci, u których tlenoterapię prowadzono dłużej niż 900 dni osiągały wartości FEV_1 poniżej 50% wartości należnej. Znamiennej odpowiedzi na zastosowanie wziewne bronchodylatorów (wzrost $FEV_1 \geq 12\%$) uzyskano w 57% przypadków, jednakowo w obu grupach. Ten podobny stopień reaktywności oskrzeli w obu grupach wskazuje na istotniejszy wpływ samego wcześniactwa niż dysplazji. Prawidłowa siła mięśni oddechowych w obu grupach wskazywała natomiast na ich marginalny wpływ na odchylenia w badaniach czynnościowych. Nie wykazano różnic w dyfuzji tlenu węgla między grupami. W obu grupach DL_{CO} korelowało z wartościami FEV_1 [10]. Podobne wyniki badań opublikowali wcześniej Hakulinen i wsp., którzy również wykazali brak istotnych różnic w dyfuzji tlenu węgla między grupami wcześniaków z rozpoznaniem BPD i bez tego rozpoznania, choć w obu grupach wartości DL_{CO} były niższe niż u dzieci urodzonych o czasie [11]. Te dane sugerują, że na ograniczenie dyfuzji wpływają raczej same nieprawidłowości rozwoju płuc niż noworodkowe schorzenia.

Oceny układu oddechowego w 14. roku życia u byłych wcześniaków podjął się zespół kierowany przez Doyle'a [12]. Badaniem objęto 180 przedwcześnie urodzonych dzieci, z których 42 (23%) miało rozpoznaną BPD. Nikt z badanych nie był leczony egzogennym surfaktantem, wentylacją oscylacyjną, nie zastosowano też po urodzeniu kortykosteroidów. Funkcja płuc u dzieci z masą urodzeniową 500–999 g była podobna do stwierdzonej u tych z masą 1000–1500 g i nie odbiegała istotnie statystycznie od wyników grupy kontrolnej. Dzieci z rozpoznaną w przeszłości BPD miały istotnie niższe wartości przepływów wydechowych w porównaniu z grupą bez tego rozpoznania. Częstość astmy w badanych grupach była podobna (19% BPD, 18% bez BPD). Autorzy porównali również uzyskane wyniki z wynikami badań przeprowadzonych w 8. roku życia w tej samej grupie dzieci. Znaczna poprawa funkcji płuc między 8. a 14. rokiem życia w jednakowym stopniu dotyczyła dzieci z rozpoznaniem BPD i tych bez BPD. Kolejnej oceny dokonano u 147 dzieci z tej grupy, gdy osiągnęły one 19. rok życia. Nadal utrzymywały się

znacząco niższe parametry przepływów wydechowych w grupie z BPD, ale objętości płuc nie różniły się znamienne. U 42% pacjentów z rozpoznaną w przeszłości dysplazją FEV₁ wynosiło poniżej 75% normy, podczas gdy takie obniżenie natężonego przepływu wydechowego obserwowano tylko u 16,4% badanych bez BPD. W porównaniu z badaniami wykonanymi w młodszym wieku, wskaźnik FEV₁/FVC między 8. a 19. rokiem życia obniżył się bardziej w grupie z BPD. To pogorszenie nie korelowało z urodzeniową masą ciała, lecz tylko z samą BPD [13].

W 2006 roku Vrijlandt i wsp. [14] opublikowali wyniki badań oceniających czynność płuc i wydolność wysiłkową w 19. roku życia u osób przedwcześnie urodzonych. Analiza tych danych wykazała obniżone wartości FEV₁, DL_{CO} oraz ograniczenie wydolności fizycznej grupy przedwcześnie urodzonych w stosunku do urodzonych w fizjologicznym terminie porodu. Nie wykazano natomiast istotnych różnic funkcji płuc w tym wieku między wcześniakami z rozpoznaniem BPD i bez niego w okresie noworodkowym.

Większość badań oceniających wpływ wcześniactwa i BPD na funkcję płuc w późniejszym okresie życia dotyczyła dzieci urodzonych przed wprowadzeniem do powszechnego stosowania surfaktantu. Porównanie wyników badań czynnościowych 8–9-letnich dzieci, urodzonych ze skrajnie małą masą ciała, leczonych surfaktantem z grupą nieotrzymującą tego leczenia wykazało jednakowo obniżone parametry w obu grupach [15]. Podobne rezultaty uzyskał zespół Palta. W tym badaniu oceniano funkcję płuc u 10-latków urodzonych z bardzo małą masą ciała w latach wprowadzania surfaktantu do terapii. Wykazano istotnie niższe wartości PEF, FEV₁, FVC w grupie wcześniaków w porównaniu z grupą „donoszonych”. Nie było natomiast istotnych różnic w uzyskanych rezultatach u dzieci leczonych i nieleczonych surfaktantem [16].

Systematyczne przeglądy badań dotyczących stosowania glikokortykosteroidów u wcześniaków w pierwszych tygodniach po urodzeniu wykazują ich korzystny wpływ na ograniczenie czasu stosowania wentylacji mechanicznej i tlenoterapii. Niejednoznacznie oceniany jest natomiast wpływ tego leczenia na rozwój BPD. Korzystny efekt może być związany z działaniem przeciwzapalnym glikokortykosteroidów. Jednak wyniki eksperymentalnych badań na zwierzętach wykazują wpływ ograniczający alweolaryzację. Ponadto wyniki badań o charakterze *follow-up* sugerują niekorzystny wpływ tego leczenia na rozwój fizyczny oraz wzrost ryzyka zaburzeń neurologicznych. Ocenę wpływu podania po urodzeniu kortykosteroidów na czynność

płuc w wieku 8–11 lat u noworodków przedwcześnie urodzonych, które leczone były również egzogennym surfaktantem, przeprowadziła Nixon [17]. Porównanie wyników badań spirometrycznych grupy leczonej w okresie noworodkowym z wynikami grupy, która otrzymała placebo wykazało brak niepożądanych efektów na funkcję płuc w wieku szkolnym. Ponadto w grupie leczonej stwierdzono znamienne niższy odsetek dzieci z obniżonymi wartościami FEV₁ i tendencję do wyższych wartości zarówno FEV₁, jak i FVC. Nie wykazano różnic w częstości astmy między grupami. We wcześniejszym badaniu oceniającym funkcję płuc u 142 dzieci w wieku 13–17 lat, które w okresie noworodkowym uczestniczyły w randomizowanym badaniu dla oceny skutków tygodniowego leczenia deksametazonem, potwierdzono korzystne krótkoterminowe efekty leczenia (skrócenie respiratoroterapii), ale nie wykazano istotnego wpływu na parametry spirometryczne (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF_{25–75}). Ponadto, bez istotnej różnicy między grupą leczoną i otrzymującą placebo pozostawała reakcja na brochodylatatory, występowanie świszczącego oddechu, kaszlu i astmy [18].

Analiza badań oceniających wpływ BPD na funkcję układu oddechowego w kolejnych okresach życia wykazuje, że u większości dzieci obciążonych tym rozpoznaniem rozwijają się objawy podobne do astmy, ale stopień odwracalności obturacji po zastosowaniu wziewnych β_2 -mimetyków jest znacznie mniejszy. Poszukując wyjaśnienia tego faktu, Baraldi i wsp. [19] przeprowadzili badania czynnościowe płuc i pomiary stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FE_{NO}) w czterech grupach dzieci w wieku szkolnym: 1. były wcześniaki z rozpoznaniem BPD; 2. wcześniaki bez rozpoznania BPD; 3. dzieci zdrowe; 4. chorzy na astmę odpowiadający parametrami antropometrycznymi i wynikami badań czynnościowych grupie pierwszej. U dzieci z BPD średnia wartość FEV₁ wynosiła 77,8 ± 2,3% i u 72% z nich brakowało odpowiedzi na podanie β_2 -agonistów. W tej grupie, FE_{NO} wynosiło 7,7 ± 1,1 ppb i było znamienne niższe niż w grupie 2. (9,9 ± 1,1 ppb). U dzieci z astmą średnie wartości FE_{NO} wynosiły 24,9 ppb. Wykazano również związek FE_{NO} z wielkością pojemności życiowej płuc. Obniżone FE_{NO} może być związane z uszkodzeniem nabłonka oddechowego we wczesnej fazie BPD. Z kolei zakładając hipotezę „naczyniową”, poszukuje się wyjaśnienia tego zjawiska w zaburzeniu prawidłowego rozwoju naczyń i zmniejszeniu łożyska płucnego. Podobny mechanizm obniżenia FE_{NO} opisano u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) z sercem

płucnym. Natomiast wydaje się, że remodeling w obrębie dróg oddechowych jest przyczyną braku odwracalności obturacji.

Doniesienia na temat związku rodzinnego obciążenia atopią lub astmą z ryzykiem rozwoju płucnych powikłań u wcześniaków są niejednoznaczne. Analizę częstości chorób alergicznych w 2.–4. roku życia w grupie 60 dzieci urodzonych przedwcześnie przeprowadzili Stańczyk-Przyłuska i wsp. [20]. Na podstawie oceny korelacji pomiędzy wiekiem płodowym, masą urodzeniową, rozpoznaniem BPD a częstością występowania tych schorzeń nie wykazano istotnych statystycznie zależności.

W niedawno opublikowanej pracy Siltanen i wsp. [21] analizowali związek atopii, świszczącego oddechu i obniżonej funkcji płuc w 10. roku życia u dzieci urodzonych przedwcześnie i w fizjologicznym terminie. Objawy typu *wheezing* (co najmniej 3 epizody) występowały u 43% wcześniaków w porównaniu z 17% w grupie kontrolnej (donoszonych). U 23% wcześniaków z epizodami świszczącego oddechu w wywiadzie stwierdzano cechy atopii (testy skórne, swoiste IgE), podczas gdy w grupie z tymi objawami, urodzonej w fizjologicznym terminie atopię rozpoznawano u 64% dzieci. Jednak w grupie przedwcześnie urodzonych i ze świszczącym oddechem w 10. roku życia u 62% stwierdzano atopię w przeciwieństwie do tych, u których *wheezing* ustąpił (9% dzieci z atopią). Autorzy wysunęli konkluzję, że atopia sprzyja przetrwaniu objawów obturacji dróg oddechowych u wcześniaków. Występowanie epizodów świszczącego oddechu w grupie przedwcześnie urodzonych wiązało się często z nawracającymi infekcjami, a w grupie donoszonej z ekspozycją na alergeny. Brakuje kohortowych, długoterminowych badań oceniających funkcję płuc, które obejmowałyby okres przedporodowy poprzez dzieciństwo do wieku dojrzałego. Publikowane prace obejmują dane z nachodzących na siebie przedziałów wiekowych i pozwalają na wstępną ocenę odległych następstw uszkodzenia płuc w okresie noworodkowym. Z uwagi na obserwowaną akcelerację tempa obniżania funkcji płuc z wiekiem u pacjentów, u których w okresie dzieciństwa występował świszczący oddech towarzyszący infekcjom wirusowym, podobnie jak u osób z rozpoznaną BPD, nasuwa się przypuszczenie, że noworodki przedwcześnie urodzone stanowią grupę zwiększonego ryzyka rozwoju POChP. Sugeruje się nawet wprowadzenie terminu „nowa POChP” dla podkreślenia, że pacjenci ci mają długo utrzymujące się zmiany dotyczące zarówno tkanki płucnej, jak i dróg oddechowych [22].

Obraz radiologiczny

Klasyczny obraz zmian radiologicznych w BPD odpowiada opisanym przez Northwaya czterem stopniom zaawansowania zmian klinicznych i patologicznych. Stopień I (1.–3. dzień życia) to wyraźny obrzęk pęcherzykowy i śródmiąższowy z odpowiadającym radiologicznie przymgleniem pól płucnych. Stopień II (4.–10. dzień) to narastające zmiany niedodmowe, obszary rozdęcia i rozedmy śródmiąższowej. Stopień III (11.–30. dzień) obejmuje naprzemienne obszary niedodmy i pęcherze rozedmowe. W stopniu IV (> 30 dni) dołączają się zmiany włóknijące.

Ocena radiogramów płuc w 11. roku życia w grupie u byłych wcześniaków z rozpoznaną BPD wykazuje obecność przetrwałych zmian rozedmowych z obecnością jednego lub więcej pęcherzy u 86% dzieci i małe obszary nadmiernego przejaśnienia u 14%. Liczne ogniska włóknienia wykazano na zdjęciach u 71%, a obecność nieprawidłowych zagęszczeń u 29% badanych. U żadnego dziecka nie stwierdzono natomiast kardiomegalii [10].

Wiedza na temat zmian stwierdzanych w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości u noworodków przedwcześnie urodzonych w wieku szkolnym jest ograniczona. Zespół norweskich radiologów dokonał analizy obrazów HRCT klatki piersiowej 32 dzieci szkolnych (średni wiek 10 lat) i 40 młodych dorosłych (średni wiek 18 lat), urodzonych w wieku płodowym ≤ 28 tygodni lub z urodzeniową masą ciała ≤ 1000 g. W badanej grupie u 56 osób w przeszłości rozpoznano BPD. Nieprawidłowości radiologiczne stwierdzano u 81,3% w grupie badanych w 10. roku życia i u 92,5% w wieku 18 lat. Najczęściej występowały zaciemnienia liniowe (u 72,2% dzieci) oraz trójkątne podopłucnowe (58,3%). Inne obserwowane zmiany to rozdęcie (26,4%), mozaikowa perfuzja (13,1%), rozstrzenie oskrzeli (9,7%), pogrubienie przegród międzyzrazikowych (5,6%), konsolidacje i pęcherze rozedmowe (po 4,2%). Nie było różnic w dystrybucji tych zmian między prawym i lewym płucem. Jednak w dolnych płatach częściej stwierdzano zaciemnienia i obszary mozaikowej perfuzji, natomiast w płatach górnych cechy pułapki powietrznej. W grupie z rozpoznaniem BPD zmiany miały bardziej nasilony charakter w porównaniu z grupą noworodków przedwcześnie urodzonych bez rozpoznania BPD [23].

Infekcje

Pacjenci z BPD znacznie częściej zapadają na choroby infekcyjne płuc i dróg oddechowych w porównaniu ze zdrowymi dziećmi w odpowia-

dających grupach wiekowych. Ta zwiększona chorobowość dotyczy zwłaszcza pierwszych dwóch lat życia. Jak wykazują wyniki badań, rehospitalizacji wymaga w tym okresie około 53% wcześniaków z rozpoznaną BPD w porównaniu z 23% wcześniaków bez tego rozpoznania i 3% dzieci urodzonych w fizjologicznym terminie [24]. Nawracające infekcje dróg oddechowych mogą przyczynić się do dalszego uszkodzenia płuc i w efekcie pogłębiać zwiększoną zapadalność na choroby tego narządu. Jacob i wsp. [10], analizując zapadalność wcześniaków na zapalenie płuc w ciągu 10 pierwszych lat życia, wykazali, że u 47% dzieci w grupie z rozpoznaniem BPD i u 40% przedwcześnie urodzonych bez BPD (grupa kontrolna) występowały w wywiadzie co najmniej 3 epizody zapalenia płuc.

W pierwszych miesiącach życia istotną okazuje się predyspozycja do zachorowania na ciężką postać zapalenia oskrzelików wywołanego wirusem RS. Hospitalizacja z tego powodu jest niezbędna u około 6% dzieci z rozpoznaną BPD, natomiast tylko u 1,6% wcześniaków bez tego schorzenia. Wynik innego badania wykazuje, że samo wcześniactwo może odpowiadać za około 19% hospitalizacji z powodu ostrego zapalenia oskrzelików [25]. Próby wyjaśnienia przyczyny tego zjawiska podjęli się Broughton i wsp. [26]. Prospektywnym badaniem objęto 39 wcześniaków (średni wiek płodowy 28 tygodni) do ukończenia 1. roku skorygowanego, u 20 z nich rozpoznano BPD. W 36. tygodniu wieku postkonceptyjnego u dzieci wykonano badania czynnościowe płuc. Niemowlęta wypisano do domu przed rozpoczęciem sezonu zachorowań o etiologii RSV (1 października–31 marca). W przypadku wystąpienia objawów infekcji dróg oddechowych wykonywano badania mikrobiologiczne w celu oznaczenia czynnika etiologicznego. U 15 dzieci rozwinęła się objawowa infekcja dolnych dróg oddechowych wywołana wirusem RS, również u 15 — infekcja dolnych dróg oddechowych o innej etiologii, a 9 nie miało objawów zajęcia dolnych dróg oddechowych. Po analizie wyników przeprowadzonych badań czynnościowych wykazano znamienne wyższy opór dróg oddechowych w grupie z objawową infekcją dolnych dróg oddechowych wywołaną wirusem RS w porównaniu z grupą kontrolną (z objawami infekcji wywołanymi innymi czynnikami i bez objawów zajęcia dolnych dróg oddechowych). Na podstawie opracowanych danych zawartych w dziennikach obserwacji prowadzonych przez rodziców wykazano z kolei, że dzieci z grupy badanej miały więcej dni, w których występował kaszel czy świszczący oddech w porównaniu z grupą kontrolną. Reasumując, dzieci, które miały gorsze wyniki badań czynno-

ściowych przed wypisem z oddziału noworodkowego, w przyszłości prezentowały bardziej nasilone objawy ze strony układu oddechowego i cięższy przebieg zakażenia RSV.

Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiej Akademii Pediatrii (AAP, *American Academy of Pediatrics*) wybranym niemowlętom z przewlekłą chorobą płuc, wcześniakom (hbd < 35 tygodni) lub dzieciom z wrodzoną wadą serca można podawać profilaktycznie paliwizumab w celu zapobiegania zachorowaniom na zapalenie oskrzelików. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne należące do immunoglobulin klasy IgG_{1k} skierowane przeciwko epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego, produkowane metodami inżynierii genetycznej. Profilaktykę tę należy rozważyć u dzieci z wymienionych grup ryzyka do 24. miesiąca życia, które w ciągu 6 miesięcy przed sezonem zakażeń wymagały leczenia tlenem, bronchodylatatorami, diuretykami lub kortykosteroidami. Rekomenduje się podawanie paliwizumabu u dzieci urodzonych ≤ 32. tygodnia wieku płodowego, niezależnie od rozpoznania BPD. U urodzonych ≤ 28. tygodnia korzystne jest stosowanie profilaktyki nawet przez 12 miesięcy. W przypadku wcześniaków urodzonych między 33. a 35. tygodniem wdrożenie podawania paliwizumabu jest wskazane w przypadku obecności co najmniej dwóch czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby. Wśród tych czynników wymienia się: częszczanie do żłobka, rodzeństwo w wieku szkolnym, narażenie na środowiskowe zanieczyszczenia powietrza i ciężką chorobę układu nerwowo-mięśniowego.

Paliwizumab nie jest skuteczny w leczeniu zakażenia RSV i nie został zarejestrowany do takiego stosowania. Zgodnie z zaleceniami AAP, preparat podaje się domięśniowo w 5 dawkach po 15 mg/kg mc. co miesiąc, począwszy od listopada lub grudnia [27]. Badania populacyjne wpływu podawania paliwizumabu na wskaźnik hospitalizacji z powodu potwierdzonej infekcji RSV przeprowadził zespół kanadyjskich badaczy pod kierunkiem Mitchella [28]. Wykazali oni znamienne obniżenie tego wskaźnika z 7,3% w grupie niepoddawanej profilaktyce do 3,0% wśród poddanych profilaktyce wcześniaków z BPD.

Podsumowanie

W ciągu ostatnich 20 lat dzięki poprawie opieki perinatologicznej znacząco wzrosła przeżywalność noworodków przedwcześnie urodzonych ze skrajnie małą masą ciała. Około 10–15 na 1000 żywo urodzonych dzieci przychodzi na świat z masą ciała poniżej 1500 g, a ich przeżywalność wynosi około 80%. Dzieci te rodzą się, gdy ich płuca

są w fazie gruczołowej rozwoju. Przedwczesny poród przerywa prawidłowy, wewnątrzmaciczny rozwój tego narządu. Na tę niedojrzałość nakłada się uraz związany z koniecznością stosowania wentylacji mechanicznej i tlenoterapii. Konsekwencją jest rozwój zaburzeń określanych jako BPD. W pierwszym okresie życia zasadniczym problemem jest zależność od tlenu (konieczność domowej tlenoterapii), zwiększona zapadalność na infekcje o ciężkim przebiegu (zwłaszcza o etiologii RSV) wymagające rehospitalizacji w ciągu 1. roku życia nawet do 50% wcześniaków z rozpoznaniem BPD. U dzieci z rozpoznaniem BPD w wywiadzie dużym problemem staje się zwalczanie objawów obturacji dróg oddechowych, często współwystępujących z nawracającymi infekcjami i które w wielu wypadkach niecałkowicie ustępują po leczeniu bronchodylatorami. Prawdopodobnie przerwanie prawidłowego rozwoju układu oddechowego i remodeling w obrębie dróg oddechowych leżą u podłoża tego zjawiska. Nieprawidłowości w wynikach badań czynnościowych (obniżenie FEV₁, PEF, FVC) utrzymują się do późnego okresu dojrzewania, a przyspieszenie z wiekiem tempa spadku wskaźnika FEV₁/FVC może sugerować, że osoby te stanowią grupę ryzyka rozwoju „nowej POChP”. Dalsze prospektywne badania obejmujące wieloletnią obserwacją dzieci przedwcześnie urodzone są niezbędne dla określenia odległego rokowania i wyznaczenia standardów ich leczenia.

Piśmiennictwo

- Bancalari E., Abdenour G.E., Feller R., Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J. Pediatr.* 1979; 95: 815–823.
- Shennan A.T., Dunn M.S., Ohlsson A., Lennox K., Hoskins E.M. i wsp. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82: 527–532.
- Jobe A.H. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr. Res.* 1999; 46: 641–643.
- Ehrenkranz R.A., Walsh M.C., Vohr B.R. i wsp. Validation of the National Institute of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116: 1353–1360.
- Nievas F.F., Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia: an update for the pediatrician. *Clin. Pediatr.* 2002; 41: 77–85.
- Hentschel J., Berger T.M., Tschopp A., Müller M., Adams M., Bucher H.U. Population-based study of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants in Switzerland. *Eur. J. Pediatr.* 2005; 164: 292–297.
- Monte L.F., Silva Filho L.V., Miyoshi M.H., Rozov T. Bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2005; 81: 99–110.
- Khoulood F., Seller Ch., Pilney S., Katkin J. A three-year longitudinal follow-up study of a cohort of children with bronchopulmonary dysplasia. *Chest* 2006; 130: 156S.
- Broughton S., Thomas M.R., Marston L. i wsp. Very prematurely born infants wheezing at follow-up: lung function and risk factors. *Arch. Dis. Child* 2007; 92: 776–780.
- Jacob S.V., Coates A.L., Lands L.C. i wsp. Long-term pulmonary sequelae of severe bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 1998; 133: 193–200.
- Hakulinen A.L., Järvenpää A.L., Turpeinen M., Sovijärvi A. Diffusing capacity of the lung in school-aged children born very preterm, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 1996; 21: 353–360.
- Doyle L.W., Cheung M.M., Ford G.W., Olinsky A., Davis N.M., Callanan C. Birth weight < 1501 g and respiratory health at age 14. *Arch. Dis. Child* 2001; 84: 40–44.
- Doyle L.W., Faber B., Callanan C. i wsp. Bronchopulmonary dysplasia in VLBW subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics* 2006; 118: 106–114.
- Vrijlandt E.J.L., Gerritsen J., Boezen H.M., Grevink R.G., Duiverman E.J. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 890–896.
- Doyle L.W., Anderson P., Callanan C. i wsp. Respiratory function at age 8–9 years in ELBW/very preterm children born in Victoria in 1991–1992. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41: 570–576.
- Palta M., Sadek-Badawi M., Madden K. i wsp. Pulmonary testing using peak flow meters of VLBW children born in the perisurfactant era and school controls age 10 years. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42: 819–828.
- Washburn L.K., Nixon P.A., O'Shea T.M. Follow-up study of randomized controlled trial of postnatal Dexamethasone therapy in VLBW infants: effects on pulmonary outcomes at age 8 to 11 years. *J. Pediatr.* 2007; 150: 345–350.
- Collaborative Dexamethasone Trial Group. Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. *Pediatrics* 1991; 88: 421–427.
- Baraldi E., Bonetto G., Zacchello F., Filippone M. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 68–72.
- Stańczyk-Przyłuska A., Lagenza I., Wlazłowski J., Chlebna-Sokół D. Ocena częstości występowania chorób alergicznych u dzieci urodzonych z porodów przedwczesnych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2005; 73: 36–40.
- Siltanen M., Savilahti E., Pohjavuori M., Kajosaari M. Respiratory symptoms and lung function in relation to atopy in children born preterm. *Pediatr. Pulmonol.* 2004; 37: 43–49.
- Bush A. Update in pediatric lung disease 2006. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 532–540.
- Aukland S.M., Halvorsen T., Fosse K., Daltveit A.K., Rosendahl K. High-resolution CT of chest in children and young adults who were born prematurely: findings in population based study. *AJR* 2006; 187: 1012–1018.
- Gross S.J., Iannuzzi D.M., Kveselis D.A., Anbar R.D. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J. Pediatr.* 1998; 133: 188–192.
- Bandeira T., Nunes T. Long term follow-up of chronic lung disease of infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 2004; 2: 106–107.
- Broughton S., Bhat R., Roberts A., Zuckerman M., Rafferty G., Greenough A. Diminished lung function, RSV infection, and respiratory morbidity in prematurely born infants. *Arch. Dis. Child* 2006; 91: 26–30.
- Subcommittee (AAP) on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774–1793.
- Mitchell I., Tough S., Gillis L., Majaesic C. Beyond randomized controlled trials: a „real life” experience of RSV infection in infancy with and without palivizumab. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41: 1167–1174.