

Pułapki, problemy i postęp w dysplazji oskrzelowo-płucnej

Anita Bhandari, MD,^a
Vineet Bhandari, MD, DM^b

Autorzy deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących tego artykułu.

STRESZCZENIE

Dysplazja oskrzelowo-płucna jest przewlekłą chorobą płuc związaną z porodem przedwczesnym i charakteryzującą się wczesnym występowaniem uszkodzenia płuc. W tym artykule przeglądowym omawiamy niektóre pułapki, problemy i postęp, jaki dokonał się w badaniach nad tym problemem w minionym dziesięcioleciu, skupiając się głównie na ostatnich 5 latach i badaniach dotyczących ludzkich noworodków. Omówimy zmiany w definicji, patogenezę, podatność genetyczną i ostatnio dostępne biomarkery mające związek z dysplazją oskrzelowo-płucną. Krytycznie ocenimy postęp w obowiązującym leczeniu wraz z nowymi proponowanymi metodami terapeutycznymi. Na zakończenie podsumujemy najnowsze dane kliniczne dotyczące odległych wyników leczenia w zakresie rozwoju płuc i układu nerwowego u noworodków i niemowląt.

Stara definicja dysplazji oskrzelowo-płucnej (bronchopulmonary dysplasia, BPD), najczęstszej przyczyny przewlekłej choroby płuc w okresie niemowlęcym,¹ opiera się przede wszystkim na długości okresu, w którym konieczna jest suplementacja tlenu, wiążąca się w sposób złożony z patogenezą i leczeniem tej choroby.² Aby przewyciężyć ten problem, zaproponowano zastosowanie określonych kryteriów diagnostycznych służących ocenie ciężkości dysplazji oskrzelowo-płucnej (tab. 1).³

Częstość występowania

Wcześniejsze badania koncentrowały się przede wszystkim na noworodkach i niemowlątach urodzonych przed 32 tygodniem ciąży, z urodzeniową masą ciała (birth weight [BW], <1500 g.⁴ Obecnie ogromną większość „nowych” przypadków dysplazji oskrzelowo-płucnej obserwuje się wśród noworodków i niemowląt urodzonych przed 30 tygodniem ciąży, z BW <1200 g. W niedawno przeprowadzonym badaniu częstość występowania BPD (przy założeniu 36-tygodniowej definicji wieku liczonego od pierwszego dnia miesiączki poprzedzającej zapłodnienie [postmenstrual age, PMA]) wynosiła 42% (BW = 501-750 g), 25% (BW = 751-1000 g), 11% (BW = 1001-1250 g) i 5% (BW = 1251-1500 g).⁵ Noworodki z urodzeniową masą ciała <1250 g stanowiły 97% wszystkich z dysplazją oskrzelowo-płucną.⁶

Fizjologiczna definicja, opierająca się na zmniejszeniu utlenowania krwi w 36 tygodniu PMA, ogranicza o 10% częstość stwierdzenia dysplazji oskrzelowo-płucnej.⁷ Niekorzystne wyniki leczenia w obrębie układu oddechowego i dotyczące rozwoju neurologicznego częściej występują u noworodków, u których BPD ma cięższy przebieg.⁸

Słowa kluczowe:

przewlekła choroba płuc, wcześniactwo, następstwa w zakresie układu oddechowego, nieinwazyjna wentylacja mechaniczna

Skróty:

BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna
GA – wiek ciążowy
BW – urodzeniowa masa ciała
PMA – wiek liczony od pierwszego dnia miesiączki poprzedzającej zapłodnienie
TA – aspirat z tchawicy
IL – interleukina
VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń
RCT – randomizowane kontrolowane badania kliniczne
CPAP – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
FIO₂ – stężenie tlenu w mieszaninie wdychanej (%)
iNO – wziewny tlenek azotu
SOD – dysmutaza ponadtlenkowa
TK – tomografia komputerowa

^aDivision of Pediatric Pulmonology, Connecticut Children’s Medical Center, Hartford, Connecticut;

^bDivision of Perinatal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Adres do korespondencji:
Vineet Bhandari, MD, DM,
Yale University School of Medicine,
Division of Perinatal Medicine,
Department of Pediatrics,
LCI 401B, PO Box 208064,
New Haven, CT 06520-8064.
E-mail: vineet.bhandari@yale.edu

TABELA 1. Kryteria diagnostyczne dysplazji oskrzelowo-płucnej

| Wiek ciążowy, tygodnie | Łagodna | Umiarkowana | Ciężka |
|------------------------|---|--|--|
| <32 | Suplementacja O ₂ (przez 28 dni) i oddychanie powietrzem atmosferycznym w 36 tygodniu skorygowanego GA lub w momencie wypisu | Suplementacja O ₂ (przez 28 dni) i <0,3 FiO ₂ w 36 tygodniu skorygowanego GA lub w momencie wypisu | Suplementacja O ₂ (przez 28 dni) i ≥0,3 FiO ₂ lub oddech wspomagany w 36 tygodniu skorygowanego GA lub w momencie wypisu |
| ≥32 | Oddychanie powietrzem atmosferycznym do 56 dnia po urodzeniu lub w momencie wypisu | <0,3 FiO ₂ do 56 dnia po urodzeniu lub w momencie wypisu | ≥0,3 FiO ₂ wraz z lub bez oddechu wspomaganego do 56 dnia po urodzeniu lub w momencie wypisu |

GA – wiek ciążowy

PATOLOGIA

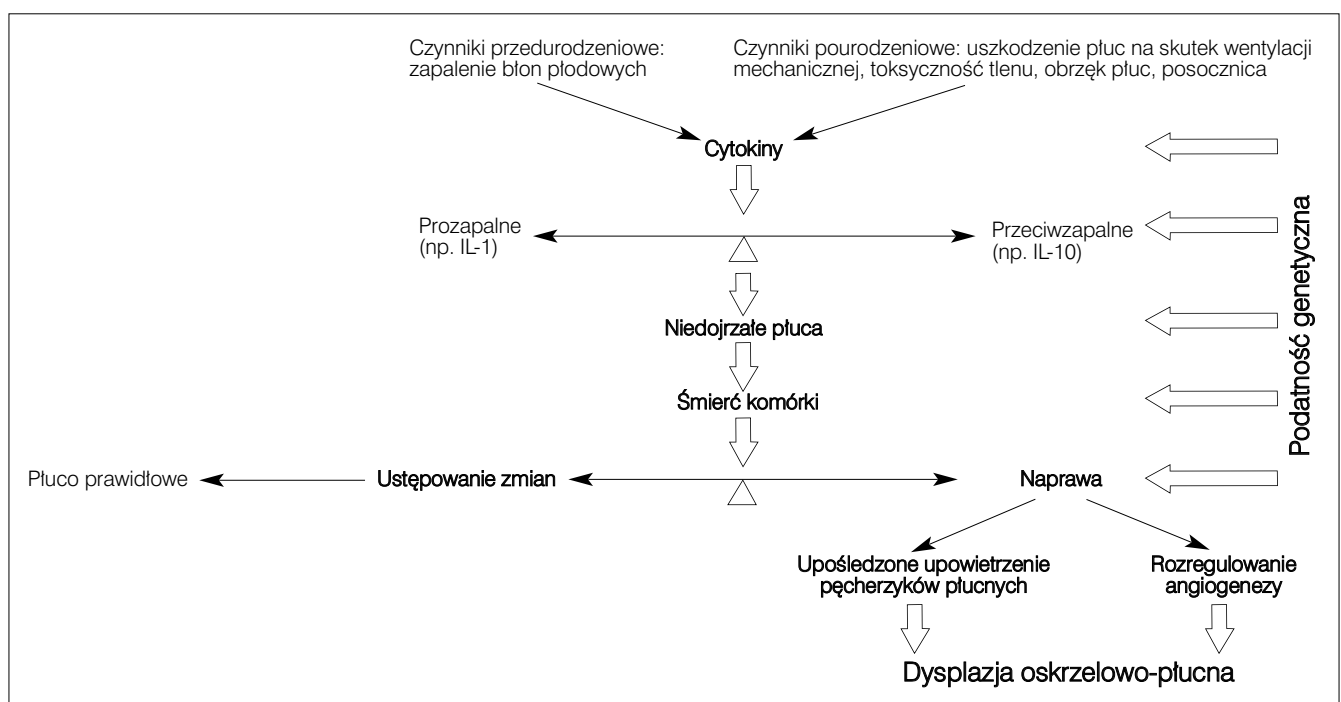
Wraz ze wzrostem częstości narodzin coraz młodszych noworodków z coraz mniejszą urodzeniową masą ciała występujące w płucach zmiany patologiczne w tzw. nowej dysplazji oskrzelowo-płucnej ukazują bardziej jednolite wypełnienie powietrzem tkanki płuc z mniejszym włóknieniem, brakiem metaplastji nabłonkowej w dużych i małych oskrzelach oraz hipertrofią mięśni gładkich w porównaniu do „starej BPD”.

Porozumienie osiągnięto w odpowiedzi na pytanie, czy mikrokążenie płucne jest zmniejszone,⁹ czy zwiększone.^{10,11} Kontrowersje pochodzą z okresu badań prowadzonych na zwierzętach¹² i spowodowane są technicznymi trudnościami w uzyskaniu ludzkiego materiału tkankowego do badań histopatologicznych.^{10,11} Bez wątplenia w BPD dochodzi do rozregulowania unaczynienia tkanki płuc.^{1,13}

Do obserwowanych zmian naczyniowych zaliczamy znaczną angiogenezę proporcjonalną do rozwoju tkanki płucnej, w której odbywa się wymiana gazowa,¹¹ nieprawidłowe rozmieszczenie kapilar (naczyń włosowatych) pęcherzykowych,¹⁴ widoczne kapilary narożne ze zmienną gęstością naczyń włosowatych przylegających do pęcherzyków płucnych¹⁵ i naczynia krwionośne znacznie oddalone od powierzchni, w której zachodzi wymiana gazowa.^{11,16}

Patogeneza

Niedojrzałość płuc, na które działa wiele czynników środowiskowych (zakażenie, hiperoksja, uraz ciśnieniowy [barotrauma]/uraz objętościowy [volutrauma]) wywołujących uraz, stanowi podwaliny patogenetyczne BPD. W ciągu ostatnich 5 lat dokonał się znaczny postęp wiedzy pozwalający na pełniejsze zrozumienie procesu.



RYCINA. Patogeneza nowej dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD).

Działanie czynników przed- i pourodzeniowych powoduje uwalnianie cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych. Brak równowagi między tymi mediatorami prowadzi do aktywacji szlaków powodujących śmierć komórek mięszu płuc, po której następują procesy gojenia (ustępowanie uszkodzeń i powrót prawidłowej architektury tkanki płucnej) lub naprawcze.^{17,18} Procesy naprawcze charakteryzują się upośledzeniem upowietrzenia pęcherzyków płuc, rozregulowaniem angiogenezy i prowadzą do występowania

mniejszej liczby większych pęcherzyków oraz dysmorficznego unaczynienia płuc (rycina): histopatologicznego obrazu dysplazji oskrzelowo-płucnej.¹

TABELA 2. Wykorzystanie aspiratów z tchawicy do analizy biomarkerów BPD

| Biomarker | Całkowita liczba noworodków | Związek z BPD | Piśmiennictwo (numer) |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Angiopoetyna 2 | 14; 60 ^a | Wzrost | 27, 146 |
| Katepsyna-K | 13 | Spadek | 147 |
| CCSP | 45 | Obecny | 148 |
| ET-1 | 29 | Brak związku | 35 |
| FGF-2 | 29 | Wzrost | 35 |
| HGF | 22 | Spadek | 30 |
| IL-4 | 69 | Brak/zmienny | 149 |
| IL-6 | 75 | Wzrost | 150 |
| IL-6/VEGF | 17 | Spadek | 26 |
| IL-8 | 20; 31 ^a | Wzrost | 151, 152 |
| IL-10 | 69 | Brak/zmienny | 149 |
| IL-12 | 69 | Brak/zmienny | 149 |
| IL-1RA | 35 | Wzrost | 153 |
| KGF | 32; 91 ^a | Spadek | 30, 154 |
| MCP-1 | 35; 56 ^a | Wzrost | 31, 151 |
| MCP-2 | 56 | Wzrost | 31 |
| MCP-3 | 56 | Wzrost | 31 |
| MIF | 26 | Spadek | 155 |
| MMP-2 | 49 | Spadek | 32 |
| MMP-8 | 16 | Wzrost | 29 |
| MMP-9/TIMP-1 | 49 | Wzrost | 32 |
| Liczba neutrofilów | 30 | Wzrost | 156 |
| NF-κB | 32 | Wzrost | 28 |
| PAI-1 | 37 | Wzrost | 157 |
| PTHrP | 40 | Spadek | 158 |
| TGF-β1 | 69 | Wzrost | 149 |
| TIMP-1 | 49 | Wzrost | 32 |
| TIMP-2 | 16; 49 ^a | Spadek | 29, 32 |
| Trypsyna 2 | 32 | Wzrost | 159 |
| VEGF | 29; 16 ^a | Brak związku; zmienna fazowa | 35, 160 |

CCSP – białko wydzielnicze komórek Clara, ET – endotelina, FGF – czynnik wzrostu fibroblastów, HGF – czynnik wzrostu hepatocytów, KGF – czynnik wzrostu keratynocytów, MCP – białko chemotaktyczne dla monocytów, MIF – czynnik hamujący migrację monocytów, MMP – metaloproteazy macierzy, NF-κB – czynnik jądrowy NF-κB, PAI – inhibitor aktywatorów plazminogenu, PTHrP – białko podobne do parathormonu, RA – antagonist receptoru, TGF – transformujący czynnik wzrostu, TIMP – tkankowe inhibitory metaloproteaz

^aCytowane w badaniu

Genetyka

Najprawdopodobniej za rozwój choroby odpowiedzialne są czynniki genetyczne i środowiskowe, które powodują skłonność lub sprawiają, że osoba jest podatna na zachorowanie. Dziedziczenie wskazuje na genetyczną komponentę choroby. Duże, wieloosrodkowe badania, które uwzględniły ważniejsze zmienne,¹⁹ pozwoliły na uogólnienie wyników dla populacji wcześniaków, ponieważ poza wcześniactwem nie można im przypisać żadnego dodatkowego osobnego czynnika ryzyka rozwoju BPD.²⁰ Identyfikacja czynnika genetycznego (odpowiadającego za >50% podatności) BPD spowodowała zmianę postrzegania choroby z tradycyjnie uważanej za wtórną do czynników środowiskowych na taką, która jest wynikiem interakcji genetyczno-środowiskowych.^{19,21} Określenie rodzinnego występowania i dziedziczenia w badaniach na bliźniętach powinno zachęcić do wysiłku, aby zidentyfikować powtarzalne powiązania alleli z genetyczną podatnością na zachorowanie na BPD.²¹⁻²⁴

W opublikowanych dotychczas badaniach znajduje się jednak wiele pułapek. W przybliżeniu w połowie badań, w których wstępnie stwierdzono związki genetyczne, nawet w tych, w których istniały silne powiązania (iloraz szans >2,0) lub małe wartości *p* (<0,001), wcześniej uzyskanych wyników nie udało się powtórzyć. Powodem tego jest włączenie mieszanej populacji (nieobranych przypadków badanych i kontrolnych), różnorodność fenotypowa (włączenie zarówno przypadków o podłożu genetycznym, jak i bez niego) i często prowadzenie badań niemających odpowiedniej mocy. Przeprowadzone badania obserwacyjne na dużej grupie prawdopodobnie osłabiłyby wstępne doniesienia pochodzące z badań na małych grupach, mówiące o występowaniu związku, którego – jak dotąd – nie udało się powtórzyć. To może mieć sens wtedy, gdy BPD jest co najmniej po części dziedziczona wielogenowo, ponieważ gdyby była zależna od jednego genu, ten efekt nie byłby na tyle silny, aby uwidocznić się w badaniach prowadzonych na małych grupach osób. Liczba branych pod uwagę genów została ograniczona do kilku lub pojedynczych i dlatego traci się ważne molekularne markery choroby, które intuicyjnie nie wiążą się z BPD. Ponadto publikacje wyników, które nie są powtarzalne z powodu małych zbadanych grup, mogą zmniejszyć wiarygodność i zapał do prowadzenia dalszych solidnych badań genetycznych w dysplazji oskrzelowo-płucnej.

Biomarkery

Proponowano wykorzystanie wielu różnych biomarkerów wykrytych w aspiracie z tchawicy, we krwi i w moczu do wczesnej identyfikacji noworodków, u których może rozwinąć się później BPD. Aspirat treści z tchawicy może być odpowiednim substytutem próbek pobieranych podczas

TABELA 3. Analiza biomarkerów występujących we krwi/surowicy w dysplazji oskrzelowo-płucnej

| Biomarker | Całkowita liczba noworodków | Związek z BPD | Piśmiennictwo (numer) |
|---------------------------|-----------------------------|---------------|-----------------------|
| C-IV | 39 | Spadek | 161 |
| CD9 | 44 | Spadek | 162 |
| ECP | 44 | Wzrost | 162 |
| 8-izoprostany | 83 | Wzrost | 163 |
| KL-6 | 42 | Wzrost | 164 |
| PICP | 36 | Spadek | 111 |
| PIGF | 61 | Wzrost | 165 |
| Rozpuszczalna E-selektyna | 30; 44 ^a | Wzrost | 156, 166 |
| Rozpuszczalna L-selektyna | 44 | Spadek | 166 |

C-IV – kolagen typ IV, CD9 – antygen powierzchniowy, ECP – eozynofilowe białko kationowe, 8-izoprostany – 8-epi-prostaglandyna F_{2α}, KL-6 – krążące wielkocząsteczkowe glikoproteiny śluzowe, które stanowią zewnątrzkomórkowy rozpuszczalny region MUC-1 posiadającego łańcuchy śluzowe nieokreślonego węglowodanu rozpoznawanego przez przeciwciała KL-6, PICP – C-końcowy fragment prokolagenu I, PIGF – czynnik wzrostu łożyska
^aCytowane w badaniu.

płukania oskrzelowo-pęcherzykowego u wcześniaków,²⁵ toczy się jednak dyskusja, czy oznaczanie tych markerów w apiracie z tchawicy jest odpowiednie bez normalizacji. Chociaż niektórzy opowiadają się za pomiarem całkowitego stężenia białek,^{26,27} wydzielniczej immunoglobuliny A²⁸⁻³² i stężenia mocznika w surowicy,^{33,34} inni uważają, że niepotrzebna jest żadna normalizacja.³⁵⁻³⁸ Aspirat z tchawicy ma również wady, ponieważ nie można dla porównania uzyskać materiału od niezaintubowanych (zdrowych) noworodków. W tabelach 2 i 3 przedstawiono wyniki aspiratów treści z tchawicy i badań krwi uzyskane zwykle w pierwszym tygodniu życia.

Stężenia izoprostanów F₂ w moczu nie korelują ($n=24$),³⁹ ale podwyższone wartości peptydów bombezynopodobnych wiążą się z dziesięciokrotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju BPD ($n=50$).⁴⁰

Noworodki z BPD ($n=15$) mają znacznie mniejszy obszar naczyń krwionośnych i bardziej złożoną sieć naczyń w dolnych działkach i przedślonku jamy ustnej niż noworodki z grupy kontrolnej.⁴¹

Pułapką tych badań jest zbyt mała liczba noworodków oceniana w większości z nich. Większość prób określenia biomarkerów opierała się na ocenie obszaru płuc. Aspiraty z tchawicy pobierano w różnych okresach, zwykle mierzono pojedyncze markery z normalizacją lub bez, dodatkowy problem stanowiło stosowanie różnych definicji BPD. Kilka z tych badań udało się powtórzyć w różnych kohortach. Do tych badań, w których uzyskano zgodne wyniki, należało oznaczanie angiopoetyny 2, interleukiny 6 (IL-6), IL-8, białka chemotaktycznego dla

monocytów 1 i tkankowego inhibitora metaloproteazy 2 (tab. 2). W przypadku czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF) udało się uzyskać powtarzalne, ale odmiennie wyniki (tab. 2). Większość z powyższych uwag jest również prawdziwa dla markerów oznaczanych we krwi i moczu. W tej chwili nie mamy „magicznego” biomarkera pozwalającego na wczesną identyfikację noworodków, u których w późniejszym okresie życia może rozwinąć się BPD. Obiecującym nowym działem biologii jest proteomika.

Innym problemem jest to, że w przypadku większości biomarkerów wykazano tylko związek z BPD. Aby wykazać związek przyczynowo-skutkowy powinno się przeprowadzić badania na odpowiednich modelach zwierzęcych i płucach ludzi chorujących na BPD. Pewien postęp w tym kierunku dokonano w zakresie elastyny,^{42,43} katepsyny S,^{44,45} czynnika wzrostu hepatocytów,⁴⁶ czynnika wzrostu keratynocytów,⁴⁷ IL-1 β ,⁴⁸ IL-6,⁴⁹ białka chemotaktycznego dla monocytów 1,⁵⁰ transformującego czynnika wzrostu β 1,^{51,52} czynnika wzrostu śródbłonka naczyń,⁵³⁻⁵⁸ peptydów bombezynopodobnych⁵⁸ i angiopoetyny 2,²⁷ należy jednak przeprowadzić dalsze badania.

Leczenie

Klasyfikację poziomu dowodów i stopni zaleceń stosowania w praktyce klinicznej przedstawiono w tabeli 4. Obecnie obowiązującą terapię obejmującą 3 fazy (wczesną, okres rozwoju i ustaloną) BPD przedstawiono w tabeli 5. U starszych dzieci, które przeżyły BPD, w leczeniu objawowym stosuje się steroidy wziewne i β -mimetyki bez względu na ciężkość przebiegu dysplazji w okresie noworodkowym. Nie ma żadnych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, które potwierdzałyby lub negowały taki sposób postępowania.

Najlepszym sposobem postępowania byłoby zapobieganie BPD. Wśród czynników prenatalnych, jedynym najskuteczniejszym sposobem prewencji jest zapobieganie wystąpieniu porodu przedwczesnego. Ważnymi celami byłoby poznanie biologii porodu przedwczesnego⁶⁰ oraz stworzenie bezpiecznych terapii zapobiegających jego wystąpieniu. Zachęcające wyniki w zapobieganiu porodom przedwczesnym obserwowano po zastosowaniu progesteronu, jednak wydłużanie ciąży tą metodą nie poprawiło wyników leczenia.⁶¹ Potencjalne znaczenie może mieć analiza zagadnień społecznych i edukacyjnych związanych z porodami przedwczesnymi.⁶²

Podawanie steroidów w okresie przedurodzeniowym pozostaje jedynym najskuteczniejszym sposobem postępowania prowadzącym do dojrzwienia płuc. Wpływ steroidów podawanych w okresie przedporodowym na rozwój BPD nadal jest powodem wielu dyskusji, a badania wskazują na jego brak lub niewielkie korzystne działanie. Nie powinno to dziwić, zważywszy złożony charakter choroby (rycina) oraz działanie innych czynników, które mogą maskować korzystne wyniki.⁶³ Nie zaleca się cotygodniowego podawania steroidów w okresie przedporodowym.⁶⁴ Zamiast deksametazonu zaleca się betametazon.^{65,66}

Dzięki przeprowadzonym badaniom poznano znaczenie w patogenezie BPD zapalenia występującego w okresie przed- i pourodzeniowym.⁶⁷⁻⁶⁹ Mimo że zaleca się podawanie antybiotyków matce w przypadku podejrzenia/rozpoznania zakażenia płynu owodniowego,⁷⁰ leczenie zapalenia błon płodowych w okresie przedurodzeniowym nie zmniejszyło częstości występowania BPD u dzieci. Działania terapeutyczne po urodzeniu mogą być również zbyt spóźnione, aby były skuteczne.⁷¹

W leczeniu/zapobieganiu BPD stosuje się nowe sposoby postępowania, takie jak wspomagane oddychanie i farmakoterapię. W badaniach, w których stosowano wentylację wyzwalaną przez chorego, nie stwierdzono zmniejszenia częstości przypadków BPD,^{72,73} chociaż sugerowano, że może ona mieć korzystne działania w przypadku noworodków z urodzeniową masą ciała <1000 g.⁷⁴ W metaanalizie, w której porównywano dwa sposoby oddychania wspomaganego za pomocą wentylacji objętościowej i ciśnieniowej nie stwierdzono różnic między obiema grupami w częstości występowania BPD.⁷⁵ Trwają badania mające lepiej zdefiniować parametry, które mogą być potencjalnie korzystne.⁷³ Ponieważ nie wykazano, aby któraś z nowych metod była skuteczniejsza w zapobieganiu BPD, wydaje się, że najlepszym sposobem postępowania może być niestosowanie wentylacji. Wczesna substytucja surfaktantem połączona z rozintubowaniem i przejściem na oddychanie przez nosowe stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP) w porównaniu z późniejszą wybiórczą substytucją surfaktantem podczas stałej wentylacji mechanicznej zakończonej rozintubowaniem w momencie uzyskania parametrów pozwalających na zastosowanie niewielkiego wspomaganie oddechu, wiąże się z mniejszą koniecznością stosowania wentylacji mechanicznej, rzadszym występowaniem BPD i zespołu przecieku powietrza (air-leak syndromes).⁷⁶ [Do zespołów air-leak należą: rozedma płuc oraz odmy: śródpiersiowa, opłucnowa, osierdziowa, otrzewnowa i podskórna – przyp. tłum.]. Wydaje się, że w przypadku wartości granicznej dla frakcji wdychanego tlenu (FIO₂) do 0,45, podjęcie decyzji o tymczasowej intubacji i terapii substytucyjnej surfaktantem zmniejsza częstość występowania zespołów przecieku powietrza i BPD.⁷⁶ Przegląd Cochrane nie uwzględnił jednak wyników badania (COIN) stosowania CPAP lub intubacji zaraz po urodzeniu. W tych badaniach stwierdzono, że u noworodków urodzonych między 25 a 28 tygodniem ciąży wczesne zastosowanie przeznosowo CPAP, w porównaniu do intubacji, nie zmniejszało częstości BPD i zgonów, a w grupie leczonej CPAP częściej występowała odma opłucnowa.⁷⁷ Obecnie toczy się badanie Neonatal Research Network SUPPORT sponsorowane przez Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, w którym ocenia się te same parametry, dodatkowo uwzględniając optymalne wysycenie krwi tlenem. Innym sposobem postępowania jest stosowanie przez nos wentylacji z przerywanym ciśnieniem dodatnim (IPPV) zarówno w sposób zsynchronizowany,⁷⁸

TABELA 4. Klasyfikacja poziomu dowodów i stopni zaleceń stosowania w praktyce klinicznej oparta na wytycznych opracowanych przez US Preventive Services Task Force

Poziom dowodów

- I Dowody pochodzą z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego
- II-1 Dowody pochodzą z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań klinicznych bez randomizacji
- II-2 Dowody pochodzą z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych lub kliniczno-kohortowych, najlepiej z więcej niż jednego ośrodka
- II-3 Dowody pochodzą z wielokrotnych serii z leczeniem lub bez, spektakularne wyniki niekontrolowanych badań klinicznych można również traktować jako dowody
- III Opinie uznanych autorytetów oparte na doświadczeniu klinicznym, badania opisowe czy raporty komitetów ekspertów

Stopień zaleceń

- A Silne dowody naukowe wskazujące, że korzystne działania przewyższają możliwe ryzyko
- B Co najmniej zadowalające dowody naukowe wskazujące, że korzystne działania przewyższają możliwe ryzyko
- C Co najmniej zadowalające dowody naukowe wskazujące na korzystne działanie, ale zrównoważenie korzystnych działań i ryzyka powoduje, że nie można stworzyć ogólnych zaleceń
- D Co najmniej zadowalające dowody naukowe, które wskazują, że ryzyko przeważa potencjalne korzyści
- I Brakuje dowodów naukowych, są złej jakości lub są sprzeczne, nie można ocenić ryzyka/korzyści

jak i niesynchronizowany z oddechem dziecka.⁷⁹ W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że zmniejsza ona częstość występowania dysplazji. Obecnie toczą się duże międzynarodowe, wielośrodkowe randomizowane badania kliniczne oceniające wentylację prowadzoną przez nos u wcześniaków. Ich celem jest potwierdzenie wcześniejszych obserwacji. Atrakcyjną alternatywą dla intubacji i wprowadzania do tchawicy surfaktantu może być podawanie go w postaci aerozolu. W dwóch wielośrodkowych badaniach klinicznych analizowano dotchawicze podawanie nowego syntetycznego surfaktantu (lucynaktant),^{81,82} który zawiera nowe białko (synapulyd) podobne do białka B występującego w surfaktancie zwierzęcym.⁸⁰ Metaanaliza tych badań nie wykazała statystycznie istotnych różnic w częstości zgonów i BPD.⁸³ Do dziś jednak nie dysponujemy preparatami aerozolowymi surfaktantu, które można by rutynowo stosować w klinice. Czekamy na dalszy postęp na tym polu.^{84,85} Oddychanie tlenkiem azotu (NO) może^{86,87} lub nie^{88,89} mieć korzystne działanie, dlatego też potrzebne są dalsze bada-

nia, aby określić możliwe korzystne działanie w populacji, w której może wystąpić BPD.⁹⁰ Wydaje się, że w tej grupie oddychanie tlenkiem azotu jest bezpieczne,⁹¹ jednak nie wydaje się, aby miało ono wpływ na skład surfaktantu⁹² czy czynność płuc.⁹³ Obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania tlenku azotu u wcześniaków w celu zmniejszenia częstości BPD.⁹⁴ Czekamy na rozstrzygające dane pochodzące z długookresowych obserwacji wyników leczenia.

Stosowanie steroidów, spośród których deksametazon jest najlepiej zbadany, w okresie pourodzeniowym wywołuje poważne dyskusje i opinie są bardzo podzielone, wpadając z jednej skrajności w drugą.⁷¹ Inny steroid, hydrokortyzon, nie poprawia przeżycia dzieci z BPD w randomizowanych badaniach klinicznych. Te badania były zakończone przedwcześnie, ponieważ u noworodków otrzymujących hydrokortyzon wraz z indometacyną dochodziło do licznych perforacji w obrębie przewodu pokarmowego.⁹⁵ Skuteczność steroidów w ekstubacji jest dobrze udokumentowana,⁹⁶ jednak z uwagi na możliwość wystąpienia uszkodzeń układu nerwowego i zaburzeń jego rozwoju⁹⁷ należy przeprowadzić więcej badań, aby znaleźć „najlepszy” preparat steroidowy, jego dawkę i czas podawania.

W większości sytuacji rozważa nakazuje utrzymanie u wcześniaków wysycenia tlenem w granicach >90 i <95%, aby uniknąć jego toksyczności i zapobiec rozwojowi BPD,⁹⁸ jednak osiągnięcie zamierzonych celów może być bardzo trudne.^{99,100} Określenie optymalnego wysycenia krwi tlenem stanowi cel wielu toczących się badań.

Innymi badanymi lekami są:

Inozytol. W metaanalizie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, w których stosowano inozytol u wcześniaków, znacznie zmniejszyła się liczba zgonów lub BPD.¹⁰¹

Antybiotyki makrolidowe. Nie wykazano, aby podawana profilaktycznie erytromycyna zmniejszała częstość występowania BPD u wcześniaków lub u dzieci z potwierdzonym zakażeniem *Ureoplasma*.¹⁰² W badaniu pilotażowym azytromycyna nie zmniejszyła zapadalności na BPD.¹⁰³

N-acetylocysteina. W dużym randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym stosowanie przez 6 dni N-acetylocysteiny nie zapobiegało rozwojowi BPD lub zgonom noworodków z urodzeniową masą ciała <1000 g.¹⁰⁴

Rekombinowane białko komórek Clara o masie cząsteczkowej 10-kilodaltonów. Stosowanie rekombinowanego ludzkiego białka komórek Clara o masie cząsteczkowej 10-kilodaltonów (CC10), o właściwościach przeciwzapalnych, początkowo wykazywało pewne budzące nadzieję działanie.¹⁰⁵

Rekombinowana dysmutaza ponadtlenkowa. Chociaż rekombinowana miedziowo-cynkowa dysmutaza ponadtlenkowa (superoxide dysmutase, SOD) nie miała żadnego wpływu na wynik leczenia,¹⁰⁶ w jednym badaniu noworodków urodzonych <27 tygodnia wieku ciążowego, którym podawano SOD, zmniejszyła się liczba hospitalizacji

TABELA 5. Postępowanie we wczesnej fazie, fazie rozwoju i fazie ustalonej dysplazji oskrzelowo-płucnej

| Leczenie | Obecny stan | Poziom dowodów | Stopień zaleceń |
|---|---|----------------|-----------------|
| Wczesna faza (do 1 tygodnia życia pourodzeniowego) | | | |
| Suplementacja tlenowa | W poszczególnych ośrodkach akceptowane są różne wahania wysycenia tlenem krwi, jednak powszechnie się je przyjmuje <95% ⁷³ | I | A |
| Strategia wentylacji | Unikaj intubacji, jeśli dziecko zaintubowane, „wczesnie” podaj surfaktant ¹⁶⁷ | I | A |
| | Stosuj krótkie czasy wdechu (0,24–0,4 s), ¹⁶⁸ wysoką częstotliwość wdechów (40-60/min) i niskie PIP (14-20 cm H ₂ O), umiarkowane PEEP (4-6 cm H ₂ O) i objętość oddechową (3-6 ml/kg) ⁷² | I | A |
| | Szybko ekstubuj i przejdź na SNIPPV/przeznosowe CPAP ¹⁴³ | III | B |
| | Gazy i pH krwi: pH 7,25-7,35 PaO ₂ : 40-60 mm Hg, PaCO ₂ : 45-55 mm Hg ¹⁶⁹ | III | B |
| | Wentylacja (dyszowa) wysokimi częstotliwościami „ratunkowa”, gdy zwykła wentylacja zawodzi ⁷³ | I | C |
| Metyloksantyny | Ułatwiają zakończoną powodzeniem ekstubację ¹⁷⁰ Zmniejszają częstość występowania BPD ¹⁴⁴ | I | A |
| Witamina A | Jeśli rozważamy jej zastosowanie, podaje się 5000 IU domięśniowo, 3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie, po zastosowaniu witaminy A na 14-15 noworodków przeżywa dodatkowo jeden bez rozwoju BPD ^{171,172} | I | A |
| Płyny | Ograniczenie podawania płynów może zmniejszyć częstość występowania BPD ^{110,116,173} | II-2 | B |
| Odżywianie | Zwiększ spożycie kalorii ¹⁷⁴ | I | B |
| Faza rozwoju (> 1 tygodnia życia do 36 PMA) | | | |
| Suplementacja tlenowa | Tak samo jak we wczesnej fazie | I | A |
| Strategia wentylacji | Unikaj intubacji dotchawiczej, zwiększ wentylację nieinwazyjną (SNIPPV/przeznosowe CPAP) w celu wspomaganie oddechu ¹⁴³ | I | A |
| | Gazy i pH krwi: pH 7,25-7,35; PaO ₂ : 50-70 mm Hg, PaCO ₂ : 50-60 mm Hg ⁷² | III | B |
| Metyloksantyny | Tak samo jak we wczesnej fazie | I | A |
| Witamina A | Tak samo jak we wczesnej fazie; jeśli podajesz, stosuj przez 4 tygodnie po urodzeniu | I | A |
| Steroidy | Deksametazon jest skuteczny w przypadku wychodzenia z mechanicznej wentylacji, kiedy jest zastosowany „umiarkowanie wczesnie” i „później” ^{175,176} | I | A |
| | Zwiększona częstość następstw neurologicznych, gdy są zastosowane wcześniej (<96 h) ¹⁷⁷ | I | D |
| Leki moczopędne | Furosemid: może być stosowany codziennie lub co drugi dzień z przemijającą poprawą czynności płuc ¹⁷⁸ | I | B |
| | Spironolakton i tiazydy: podawane przewlekle poprawiają czynność płuc, zmniejszając zapotrzebowanie na tlen ¹⁷⁸ | I | B |
| Odżywianie | Tak samo jak we wczesnej fazie | I | B |
| Faza ustalona (>36 tygodnia PMA) | | | |
| Suplementacja tlenowa | W celu zapobiegania rozwojowi nadciśnienia płucnego i serca płucnego w poszczególnych ośrodkach akceptowane są różne stężenia tlenu zwykle ~95% ^{73,179} | III | C |
| Strategia wentylacji | Gazy i pH krwi: pH 7,25-7,35; PaO ₂ : 50-70 mm Hg, PaCO ₂ : 50-60 mm Hg ⁷² | III | B |
| Steroidy | Prednizolon podawany doustnie może ułatwić odstawianie tlenu ¹⁸⁰ | II-2 | C |
| Leki moczopędne | Leczenie przewlekle jak w fazie rozwoju | I | B |
| β-mimetyki | Prześciowa ulga: zwiększają podatność i zmniejszają opór dróg oddechowych, ¹⁷⁸ brak znaczącego wpływu na częstość lub ciężkość BPD ¹⁸¹ | I | C |
| Cholinolityki | Stosowane wraz z β-mimetykami u noworodków ze skurczem oskrzeli, zwiększają podatność i zmniejszają opór w drogach oddechowych ¹⁸² | II-3 | C |
| Odżywianie | Tak samo jak we wczesnej fazie | I | B |
| Szczepienia | Profilaktyka zakażeń wirusami RSV i grypy zmniejsza częstość ponownych hospitalizacji i chorobowość | I | A |

Podany numer piśmiennictwa odsyła do źródła informacji dotyczących wymaganego poziomu dowodów i stopnia zaleceń stosowania klinicznego. PIP – szczytowe ciśnienie wdechowe, PEEP – dodatnie ciśnienie końcowowydechowe, SNIPPV – wentylacja przeznosowa przerywanym ciśnieniem dodatnim zsynchronizowanym z oddechem chorego.

TABELA 6. Lista pozostających bez odpowiedzi pytań dotyczących dysplazji oskrzelowo-płucnej

| Pytanie | Komentarz |
|--|---|
| Jak dochodzi do rozregulowania unaczynienia płuc i jaka jest rola nabłonka w upośledzonym upowietrzeniu pęcherzyków płucnych w BPD? | Konieczne jest określenie w modelach zwierzęcych znaczenia wybranych biomarkerów (wymienionych w tab. 2) w rozwoju BPD, pomocne mogą być sposoby badawcze używane w proteomice w celu określenia nowych biomarkerów u ludzi |
| Jakie geny biorą udział w rozwoju BPD? | Poznanie genów potencjalnie wywołujących BPD i potwierdzenie ich znaczenia stałoby się ważnym krokiem do wprowadzenia celowanych terapii; ²¹ decydujące znaczenie ma potwierdzenie wyników badań doświadczalnych w badaniach <i>in vivo</i> , uwzględniające unikalną odpowiedź noworodków ¹⁸³ |
| Czy w celu zmniejszenia częstości występowania BPD należy w pierwszej kolejności zastosować nieinwazyjne techniki wentylacji noworodków? | Okres, kiedy należy zastosować dotchawczo surfaktant, jest podobną kwestią |
| Jakie są najważniejsze wartości saturacji krwi tlenem, które zapobiegają/leczą noworodki z BPD? | To najważniejsze pytanie pozostaje nadal bez odpowiedzi ^{184,185} |
| Czy steroidy, środki moczopędne i iNO mają jakiegokolwiek znaczenie w zapobieganiu/leczeniu BPD? | Należy określić rodzaj, dawkę i czas podawania steroidów, ^{71,96,97,185,186} chociaż diuretyki są często stosowane, ich skuteczność w dysplazji oskrzelowo-płucnej była najmniej zbadana; ^{185,187} skuteczność, bezpieczeństwo i opłacalność iNO u wcześniaków w zapobieganiu BPD pozostaje nadal nierozwiązanym zagadnieniem ^{90,94,185} |
| Jakie są odległe wyniki leczenia u osób, które przeżyły nową postać BPD? | Należy przeprowadzić badania dotyczące wyników leczenia i stanu układu oddechowego oraz rozwoju neurologicznego w celu oceny potencjalnego wpływu BPD na stan zdrowia aż do wieku dojrzałego |

na oddziałach ratunkowych. W grupie dzieci otrzymujących SOD rzadziej stosowano leki rozszerzające oskrzela w 1 roku życia w porównaniu do dzieci, którym jej nie podawano,¹⁰⁷ co może sugerować, że SOD przerywa, zależną od wolnych rodników tlenu, kaskadę zapalenia i być może ma długotrwałe korzystne działanie.

Mając na uwadze złożony charakter BPD (rycina) mało prawdopodobne jest, aby jeden „cudowny lek” (z jednym możliwym wyjątkiem zapobiegania porodom przedwczesnym) mógł mieć znaczący wpływ na tę chorobę. Poprawa może być wynikiem odpowiednich wielokierunkowych strategii postępowania w chorobie, takich jak: wczesne rozpoznanie i leczenie posocznicy w okresie przed- i pourodzeniowym, optymalne dostarczanie tlenu wraz z odpowiednią wentylacją, stanem gospodarki wodno-elektrolitowej oraz intensywnym żywieniem pozajelitowym/dojelitowym.¹⁰⁸⁻¹¹⁶ Obiecująca wydaje się możliwość zastosowania złożonej terapii.¹¹⁷

Wyniki leczenia układu oddechowego

Należy pamiętać o ograniczeniach towarzyszących większości badań obejmujących wcześniaki urodzone wtedy, gdy w okresie przedurodzeniowym nie stosowano jeszcze powszechnie steroidów i surfaktantu.

Chorobowość

Noworodki chore na BPD w pierwszym roku życia częściej są hospitalizowane (do 50%).^{118,119} U chorych na BPD objawy ze strony układu oddechowego utrzymują się powyżej 2 roku życia i sięgają aż do okresu przedszkolnego,¹²⁰ dojrzewania i wczesnych lat dorosłości.^{121,122} Nie jest jasne, czy *per se* ciężkość przebiegu BPD lub wcześniactwo mają wpływ na utrzymywanie się i nasilenie objawów choroby.

Badania radiologiczne

Utrzymywanie się nieprawidłowych zmian w badaniach radiologicznych i tomografii komputerowej (TK) obserwuje się w okresie młodzieńczym i wczesnych latach dorosłości. Badania wykonane techniką tomografii komputerowej są czulsze.^{123,124} Obrazy uzyskane w czasie badania TK noworodków z nową postacią BPD nie różnią się znacząco od obserwowanych w starej postaci choroby, poza jednym wyjątkiem: brakiem zajęcia oskrzeli.¹²⁵ Cięższy przebieg kliniczny koreluje ze stwierdzanymi większymi nieprawidłowościami w badaniach czynnościowych i radiologicznych płuc.¹²⁵ System oceny badań TK może pomóc w ustalaniu rokowania w BPD.¹²⁶

Czynność płuc

U chorych na BPD występuje znaczne upośledzenie i zaburzenie czynności płuc aż do późnego okresu dojrzewania.^{127,128} Opisywano odwrotny związek między natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) w wieku szkolnym a długością suplementacji tlenem.¹²⁹ Inni autorzy opisywali jednak słabą korelację między czasem mechanicznej wentylacji i okresem podawania tlenu a natężonym przepływem wydechowym u noworodków z BPD.¹³⁰ Innym problemem jest istnienie tylko kilku badań porównujących różne modele wentylacji z czynnością płuc u osób, które przeżyły BPD. Wykazano, że u noworodków, u których stosowano wentylację oscylacyjną wysokiej częstotliwości (high-frequency oscillatory ventilation, HFOV), albo konwencjonalną wentylację mechaniczną (conventional mechanical ventilation, CMV) w 6 i 12 miesiącu życia stwierdzono niski przepływ wydechowy.¹³¹ U niemowląt, u których stosowano HFOV, w 12 miesiącu życia czynność płuc była jednak znacząco lepsza.¹³¹ W innym badaniu porównywano czynność płuc w 8-9 roku życia w grupach dzieci urodzonych przedwcześnie, u których występował zespół niewydolności oddechowej (respiratory distress syndrome, RDS) lub BPD, leczonych konwencjonalną wentylacją mechaniczną z podobnymi grupami leczonymi za pomocą HFOV.¹³² Nie stwierdzono istotnych różnic w stopniu nasilenia łagodnej obturacyjnej choroby płuc jako funkcji sposobu wentylacji, co może sugerować, że inne czynniki mają wpływ na odległe wyniki leczenia.¹³²

Innym problemem jest, że nie we wszystkich badaniach analizowano, czy nieprawidłowa czynność płuc w dzieciństwie koreluje z nieprawidłowościami występującymi w późniejszym okresie życia. Phillipone i wsp.¹³³ oceniali czynność płuc w tej samej grupie dzieci w wieku szkolnym i opisali występowanie znacznej korelacji między czynnościową pojemnością zalegającą (V_{\max} functional residual capacity, FRC) mierzoną w 24 miesiącu życia i FEV₁ oraz maksymalnym uśrednionym przepływem wydechowym między wartościami 25 i 75% natężonej pojemności życiowej (FEF_{25-75%}). Nie ma badań opisujących seryjne pomiary wykonywane u młodzieży i osób dorosłych.

W większości badań dotyczących dzieci z BPD w porównaniu do zdrowych, urodzonych o czasie lub wcześniaków bez chorób płuc, nie wykazano zmniejszenia wydolności wysiłkowej.¹³⁴ W ostatnio przeprowadzonych dużych badaniach kohortowych, którymi objęto wcześniaki, stwierdzono znaczące zmniejszenie wydolności wysiłkowej mimo prawidłowej średniej czynności płuc lub łagodnych zmian obturacyjnych w małych drogach oddechowych i płupek powietrznej,¹³⁵ co może sugerować, że upośledzenie tolerancji wysiłku fizycznego mogło być wtórne do ogólnej sprawności fizycznej i można ją poprawić przez program treningowy.¹³⁶

Do nieprawidłowości w obrębie płuc, które mogą przetrwać do dorosłości, należy obturacja i nadreaktywność dróg oddechowych oraz rozedmapłuc.
123,128,135,137,138

Rozwój neurologiczny

Większość badań dotyczących dysplazji oskrzelowo-płucnej miało charakter przekrojowy i trudno jest ocenić niezależny wpływ dysplazji na prawdopodobieństwo wystąpienia dodatkowych powikłań u tych noworodków. Chociaż u wcześniaków występuje zwiększone ryzyko upośledzenia rozwoju neurologicznego, BPD jest dodatkowym czynnikiem ryzyka.¹³⁹ Spowodowane jest to prawdopodobnie wieloma czynnikami, takimi jak np. częste epizody hipoksji, gorszy rozwój i, być może, stosowane w okresie pourodzeniowym steroidy.¹³⁹ U noworodków o urodzeniowej masie ciała <1500 g, z BPD, występuje upośledzenie precyzyjnych i dużych funkcji ruchowych, funkcji poznawczych oraz opóźnienie rozwoju mowy w porównaniu do zdrowych noworodków.^{140,141} Dzieci z ciężką postacią BPD gorzej odpowiadają na leczenie, wymagają więcej interwencji w wieku 8 lat niż dzieci z łagodną lub umiarkowaną BPD.¹⁴²

Nie wydaje się, aby BPD miała wpływ na poszczególne funkcje neuropsychologiczne, powoduje raczej ogólne upośledzenie rozwoju.¹³⁹ Wydaje się, że zakres upośledzenia rozwoju neurologicznego koreluje z ciężkością BPD.^{8,119}

Podsumowanie

W ciągu ostatnich 5 lat dokonał się znaczny postęp w definicji choroby, określeniu mechanizmów patogenetycznych i ustaleniu strategii leczniczych BPD:

- Ustalono konsensus dotyczący definicji BPD wraz z kategoryzacją w zakresie ciężkości jej przebiegu (tab. 1)⁸
- Zidentyfikowano i określono ilościowo udział czynników genetycznych w rozwoju tej choroby¹⁹
- Ponownie zaczęto stosować nieinwazyjne techniki wentylacji w zapobieganiu i leczeniu BPD¹⁴³
- Ustalono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kofeiny w zapobieganiu BPD^{144,145}

Niektóre pytania, na które dotąd nie uzyskano odpowiedzi, przedstawiono w tabeli 6.

Wnioski

Dokonał się znaczny postęp, ale problem pozostał. Należy przeprowadzić dalsze badania, aby poprawić wyniki leczenia. Największy wpływ będzie miało skupienie się na podstawowych zagadnieniach biologii (rozwoju płuc, określeniu biomarkerów, genetyce, modelach zwierzęcych) i farmakoterapii.⁶ Znacząca poprawa w przyszłości prawdopodobnie będzie zależała od możliwości identyfikacji czynników genetycznych wpływających na rozwój BPD i włączenia celowanych swoistych sposobów leczenia.¹⁹

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics*, Vol. 123, No. 6, June 2009, p. 1562: Pitfalls, Problems, and Progress in Bronchopulmonary Dysplasia, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1946–1955
2. Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):164–170
3. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723–1729
4. Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol*. 2003;27(4):281–287
5. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):147 e1–147.e8
6. Walsh MC, Szefer S, Davis J, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics*. 2006;117(3 pt 2): S52–S56
7. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114(5): 1305–1311
8. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116(6):1353–1360
9. Thébaud B, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(10):978–985
10. De Paeppe ME, Patel C, Tsai A, Gundavarapu S, Mao Q. Endoglin (CD105) upregulation in pulmonary microvasculature of ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(2):180–187
11. De Paeppe ME, Mao Q, Powell J, et al. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(2):204–211
12. Abman SH. The dysmorphic pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia: a growing story. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(2): 114–115
13. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):179–184
14. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(10 pt 1):1971–1980
15. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):73–81
16. Thibeault DW, Mabry SM, Norberg M, Truog WE, Ekekezie, II. Lung microvascular adaptation in infants with chronic lung disease. *Biol Neonate*. 2004;85(4):273–282
17. Bhandari A, Bhandari V. Pathogenesis, pathology and pathophysiology of pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Front Biosci*. 2003;8:e370–e380
18. Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *Indian J Pediatr*. 2007;74(1):73–77
19. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*. 2006;117(6):1901–1906
20. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Evidence from twin study implies possible genetic susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 1996;20(3):206–209
21. Bhandari V, Gruen JR. The genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006; 30 (4): 185–191

22. Hallman M, Marttila R, Pertile R, Ojaniemi M, Haataja R. Genes and environment in common neonatal lung disease. *Neonatology*. 2007; 91(4):298–302
23. Parton LA, Strassberg SS, Qian D, Galvin-Parton PA, Cristea IA. The genetic basis for bronchopulmonary dysplasia. *Front Biosci*. 2006; 11:1854–1860
24. Bokodi G, Treszl A, Kovacs L, Tulassay T, Vasarhelyi B. Dysplasia: a review. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42 (10): 952–961
25. D'Angio CT, Basavegowda K, Avissar NE, Finkelstein JN, Sinkin RA. Comparison of tracheal aspirate and bronchoalveolar lavage specimens from premature infants. *Biol Neonate*. 2002;82(3): 145–149
26. Nedrelow JH, Bhandari V. Interleukin (IL)-6 to vascular endothelial growth factor (VEGF) ratio predicts the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD)/death in premature infants [abstract]. *Pediatr Res*. 2004;55(4):496A
27. Bhandari V, Choo-Wing R, Lee CG, et al. Hyperoxia causes angiotensin 2-mediated acute lung injury and necrotic cell death. *Nat Med*. 2006; 12(11):1286–1293
28. Bourbia A, Cruz MA, Rozycki HJ. NF-kappaB in tracheal lavage fluid from intubated premature infants: association with inflammation, oxygen, and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006; 91(1):F36–F39
29. Cederqvist K, Sorsa T, Tervahartiala T, et al. Matrix metalloproteinases-2, -8, and -9 and TIMP-2 in tracheal aspirates from preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics*. 2001;108(3):686–692
30. Lassus P, Heikkila P, Andersson LC, von Boguslawski K, Andersson S. Lower concentration of pulmonary hepatocyte growth factor is associated with more severe lung disease in preterm infants. *J Pediatr*. 2003; 143(2):199–202
31. Baier RJ, Majid A, Parupia H, Loggins J, Kruger TE. CC chemokine concentrations increase in respiratory distress syndrome and correlate with development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(2):137–148
32. Ekekezie II, Thibeault DW, Simon SD, et al. Low levels of tissue inhibitors of metalloproteinases with a high matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio are present in tracheal aspirate fluids of infants who develop chronic lung disease. *Pediatrics*. 2004;113(6):1709–1714
33. Munshi UK, Niu JO, Siddiq MM, Parton LA. Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24(5):331–336
34. Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in the concentration of transforming growth factor beta-1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *J Pediatr*. 1996;128(4):464–469
35. Ambalavanan N, Novak ZE. Peptide growth factors in tracheal aspirates of mechanically ventilated preterm neonates. *Pediatr Res*. 2003;53(2):240–244
36. de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on Bronchoalveolar Lavage in Children. European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2000;15(1):217–231
37. Cayabyab RG, Jones CA, Kwong KY, et al. Interleukin-1beta in the bronchoalveolar lavage fluid of premature neonates: a marker for maternal chorioamnionitis and predictor of adverse neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;14(3):205–211
38. Mahieu LM, De Dooy JJ, Ieven MM, Bridts CH, Stevens WJ. Increased levels of tumor necrosis factor-alpha and decreased levels of interleukin-12 p70 in tracheal aspirates, within 2 hrs after birth, are associated with mortality among ventilated preterm infants. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(6):682–689
39. Reuter SD, O'Donovan DJ, Hegemier SE, Smith EO, Heird WC, Fernandes CJ. Urinary F2-isoprostanes are poor prognostic indicators for the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2007; 27 (5): 303–306
40. Cullen A, Van Marter LJ, Allred EN, Moore M, Parad RB, Sunday ME. Urine bombesin-like peptide elevation precedes clinical evidence of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(8):1093–1097

41. de Felice C, Latini G, Parrini S, et al. Oral mucosal microvascular abnormalities: an early marker of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2004;56(6):927-931
42. Bland RD, Ertsey R, Mokres LM, et al. Mechanical ventilation uncouples synthesis and assembly of elastin and increases apoptosis in lungs of newborn mice: prelude to defective alveolar septation during lung development? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294(1):L3-L14
43. Bland RD, Xu L, Ertsey R, et al. Dysregulation of pulmonary elastin synthesis and assembly in preterm lambs with chronic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292(6):L1370-L1384
44. Altiok O, Yasumatsu R, Bingol-Karakoc G, et al. Imbalance between cysteine proteases and inhibitors in a baboon model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(3):318-326
45. Hirakawa H, Pierce RA, Bingol-Karakoc G, et al. Cathepsin S deficiency confers protection from neonatal hyperoxia-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(8):778-785
46. Padela S, Cabacungan J, Shek S, et al. Hepatocyte growth factor is required for alveologenesis in the neonatal rat. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(7):907-914
47. Frank L. Protective effect of keratinocyte growth factor against lung abnormalities associated with hyperoxia in prematurely born rats. *Biol Neonate.* 2003;83(4):263-272
48. Bry K, Whittsett JA, Lappalainen U. IL-1beta disrupts postnatal lung morphogenesis in the mouse. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;36(1):32-42
49. Choo-Wing R, NedreLOW JH, Homer RJ, Elias JA, Bhandari V. Developmental differences in the responses of IL-6 and IL-13 transgenic mice exposed to hyperoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;293(1):L142-L150
50. Vozzelli MA, Mason SN, Whorton MH, Auten RL Jr. Antimacrophage chemokine treatment prevents neutrophil and macrophage influx in hyperoxia-exposed newborn rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;286(3):L488-L493
51. Vicencio AG, Lee CG, Cho SJ, et al. Conditional overexpression of bioactive transforming growth factor-beta1 in neonatal mouse lung: a new model for bronchopulmonary dysplasia? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31(6):650-656
52. Nakanishi H, Sugiura T, Streisand JB, Lonning SM, Roberts JD Jr. TGF-beta-neutralizing antibodies improve pulmonary alveologenesis and vasculogenesis in the injured newborn lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;293(1):L151-L161
53. Asikainen TM, Ahmad A, Schneider BK, White CW. Effect of preterm birth on hypoxia-inducible factors and vascular endothelial growth factor in primate lungs. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40(6):538-546
54. Tambunting F, Beharry KD, Waltzman J, Modanlou HD. Impaired lung vascular endothelial growth factor in extremely premature baboons developing bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. *J Investig Med.* 2005;53(5):253-262
55. Kunig AM, Balasubramanian V, Markham NE, et al. Recombinant human VEGF treatment enhances alveolarization after hyperoxic lung injury in neonatal rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;289(4):L529-L535
56. Maniscalco WM, Watkins RH, Pryhuber GS, Bhatt A, Shea C, Huyck H. Angiogenic factors and alveolar vasculature: development and alterations by injury in very premature baboons. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282(4):L811-L823
57. Lassus P, Turanlahti M, Heikkilä P, et al. Pulmonary vascular endothelial growth factor and Flt-1 in fetuses, in acute and chronic lung disease, and in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 pt 1):1981-1987
58. Thébaud B, Ladha F, Michelakis ED, et al. Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: evidence that angiogenesis participates in alveolarization. *Circulation.* 2005;112(16):2477-2486
59. Subramaniam M, Bausch C, Twomey A, et al. Bombesin-like peptides modulate alveolarization and angiogenesis in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(9):902-912
60. Buhimschi CS, Weiner CP, Buhimschi IA. Clinical proteomics: a novel diagnostic tool for the new biology of preterm labor, part I: proteomics tools. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61(7):481-486
61. Dodd JM, Crowther CA, Cincotta R, Flenady V, Robinson JS. Progesterone supplementation for preventing preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(6):526-533
62. Rosenberg L, Palmer JR, Wise LA, Horton NJ, Corwin MJ. Perceptions of racial discrimination and the risk of preterm birth. *Epidemiology.* 2002;13(6):646-652
63. Gagliardi L, Bellù R, Rusconi F, Merazzi D, Mosca F. Antenatal steroids and risk of bronchopulmonary dysplasia: a lack of effect or a case of over-adjustment? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21(4):347-353
64. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286(13):1581-1587
65. Feldman DM, Carbone J, Belden L, Borgida AF, Herson V. Beta-methasone vs dexamethasone for the prevention of morbidity in very-low-birthweight neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(3):284.e1-284.e4
66. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics.* 2006;117(5):1503-1510
67. Ryan RM, Ahmed Q, Lakshminrusimha S. Inflammatory mediators in the immunobiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34(2):174-190
68. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):354-362
69. Kallapur SG, Jobe AH. Contribution of inflammation to lung injury and development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(2):F132-F135
70. Fahey JO. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature. *J Midwifery Womens Health.* 2008;53(3):227-235
71. Watterberg K. Anti-inflammatory therapy in the neonatal intensive care unit: present and future. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):378-384
72. Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30(4):192-199
73. Greenough A. How has research in the past 5 years changed my clinical practice? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(5):F404-F407
74. Claire N, Bancalari E. New modes of mechanical ventilation in the preterm newborn: evidence of benefit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F508-F512
75. McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003666
76. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003063
77. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med.* 2008;358(7):700-708
78. Bhandari V, Gavino RG, NedreLOW JH, et al. A randomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS. *J Perinatol.* 2007;27(11):697-703
79. Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr.* 2007;150(5):521-526
80. Donn SM. Lucinactant: a novel synthetic surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005;14(3):329-334

81. Sinha SK, Lacaze-Masmonteil T, Valls i Soler A, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2005;115(4):1030–1038
82. Moya FR, Gadzinowski J, Bancalari E, et al. A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome among very preterm infants. *Pediatrics*. 2005;115(4):1018–1029
83. Pfister RH, Soll RF, Wiswell T. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006069
84. Donn SM, Sinha SK. Aerosolized lucinactant: a potential alternative to intratracheal surfactant replacement therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(3):475–478
85. Bhandari V. Making babies breathe better: hopeful signals? *Pediatr Res*. 2008;64(2):123–124
86. Mestan KK, Marks JD, Hecox K, Huo D, Schreiber MD. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med*. 2005;353(1):23–32
87. Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(22):2099–2107
88. Field D, Elbourne D, Truesdale A, et al. Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide versus ventilatory support without inhaled nitric oxide for preterm infants with severe respiratory failure: the INNOVO Multicentre Randomised Controlled Trial (ISRCTN 17821339). *Pediatrics*. 2005;115(4):926–936
89. Hascoet JM, Fresson J, Claris O, et al. The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants. *J Pediatr*. 2005;146(3):318–323
90. Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for preterm infants: a systematic review [published correction appears in *Pediatrics*. 2008; 121 (2): 451]. *Pediatrics*. 2007; 120 (5):1088–1099
91. Ballard PL, Truog WE, Merrill JD, et al. Plasma biomarkers of oxidative stress: relationship to lung disease and inhaled nitric oxide therapy in premature infants. *Pediatrics*. 2008;121(3):555–561
92. Ballard PL, Merrill JD, Truog WE, et al. Surfactant function and composition in premature infants treated with inhaled nitric oxide. *Pediatrics*. 2007; 120(2):346–353
93. Di Fiore JM, Hibbs AM, Zadell AE, et al. The effect of inhaled nitric oxide on pulmonary function in preterm infants. *J Perinatol*. 2007; 27(12):766–771
94. Dani C, Bertini G. Inhaled nitric oxide for the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Neonatology*. 2008;94(2):87–95
95. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics*. 2004;114(6):1649–1657
96. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB; DART Study Investigators. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117(1):75–83
97. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005;115(3):655–661
98. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygensaturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003; 349 (10): 959–967
99. Hagadorn JI, Furey AM, Nghiem TH, et al. Achieved *versus* intended pulse oximeter saturation in infants born less than 28 weeks’ gestation: the AVIOx Study. *Pediatrics*. 2006; 118(4):1574–1582
100. Clucas L, Doyle LW, Dawson J, Donath S, Davis PG. Compliance with alarm limits for pulse oximetry in very preterm infants. *Pediatrics*. 2007;119(6):1056–1060
101. Howlett A, Ohlsson A. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000366
102. Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003744

103. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respir Res.* 2007; 8:41
104. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, et al. N-acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2003;143(6):713–719
105. Levine CR, Gewolb IH, Allen K, et al. The safety, pharmacokinetics, and anti-inflammatory effects of intratracheal recombinant human Clara cell protein in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 2005;58(1):15–21
106. Davis JM, Rosenfeld WN, Richter SE, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple doses of recombinant human CuZn superoxide dismutase administered intratracheally to premature neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1997;100(1):24–30
107. Davis JM, Parad RB, Michele T, Allred E, Price A, Rosenfeld W. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics.* 2003;111(3):469–476
108. Akram Khan M, Kuzma O'Reilly B, Brodsky NL, Bhandari V. Site-specific characteristics of infants developing bronchopulmonary dysplasia [published correction appears in *J Perinatol.* 2006;26(8):524]. *J Perinatol.* 2006; 26 (7): 428–435
109. Kulkarni A, Ehrenkranz RA, Bhandari V. Effect of introduction of synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation in a neonatal intensive care unit on bronchopulmonary dysplasia and growth in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2006;23(4):233–240
110. Bhandari V, Brodsky N, Porat R. Improved outcome of extremely low birth weight infants with Tegaderm application to skin. *J Perinatol.* 2005;25(4):276–281
111. Bhandari V, Fall P, Raisz L, Rowe J. Potential biochemical growth markers in premature infants. *Am J Perinatol.* 1999;16(7):339–349
112. Buhimschi CS, Buhimschi IA, Abdel-Razeq S, et al. Proteomic biomarkers of intra-amniotic inflammation: relationship with funisitis and early onset sepsis in the premature neonate. *Pediatr Res.* 2007; 61(3):318–324
113. Walsh M, Laptook A, Kazzi SN, et al. A cluster-randomized trial of benchmarking and multimodal quality improvement to improve rates of survival free of bronchopulmonary dysplasia for infants with birth weights of less than 1250 grams. *Pediatrics.* 2007;119(5):876–890
114. Payne NR, LaCorte M, Karna P, et al. Reduction of bronchopulmonary dysplasia after participation in the Breathsavers Group of the Vermont Oxford Network Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative. *Pediatrics.* 2006;118(suppl 2):S73–S77
115. Buhimschi CS, Bhandari V, Hamar BD, et al. Proteomic profiling of the amniotic fluid to detect inflammation, infection, and neonatal sepsis. *PLoS Med.* 2007;4(1):e18
116. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000503
117. Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics.* 2008; 121(1):89–96
118. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, et al. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2004;144(6):799–803
119. Jeng SF, Hsu CH, Tsao PN, et al. Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(1):51–57
120. Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, Stremmelar EF, Duiverman EJ. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2007; 150(3):256–261
121. Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Roksum OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr.* 2004;93(10):1294–1300
122. Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Duiverman EJ. Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm. *Respir Res.* 2005;6:117
123. Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1990; 323(26):1793–1799
124. Oppenheim C, Mamou-Mani T, Sayegh N, de Blic J, Scheinmann P, Lallemand D. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;163(1):169–172
125. Mahut B, De Blic J, Emond S, et al. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F459–F464
126. Ochiai M, Hikino S, Yabuuchi H, et al. A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2008;152(1):90–95. e1–95. e3
127. Doyle LW. Respiratory function at age 8–9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991–1992. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(6):570–576
128. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics.* 2006;118(1):108–113
129. Kennedy JD, Edward LJ, Bates DJ, et al. Effects of birthweight and oxygen supplementation on lung function in late childhood in children of very low birth weight. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30(1):32–40
130. Robin B, Kim YJ, Huth J, et al. Pulmonary function in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37(3):236–242
131. Hofhuis W, Huysman MW, van der Wiel EC, et al. Worsening of V_{max}FRC in infants with chronic lung disease in the first year of life: a more favorable outcome after high-frequency oscillation ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(12pt 1):1539–1543
132. Pianosi PT, Fisk M. High frequency ventilation trial: nine year follow up of lung function. *Early Hum Dev.* 2000;57(3):225–234
133. Filippone M, Sartor M, Zacchello F, Baraldi E. Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet.* 2003;361(9359):753–754
134. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30(4):219–226
135. Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Grevink RG, Duiverman EJ. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):890–896
136. Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, Salvadorai H, Fitzgerald DA. Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics.* 2008; 122 (2). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/122/2/e287. Accessed April 20, 2009
137. Cutz E, Chiasson D. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 2008;358:743–745; author reply 745–746
138. Wong PM, Lees AN, Louw J, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J.* 2008;32(2):321–328
139. Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30(4):227–232
140. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics.* 2003;112(5). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/112/5/e359. Accessed April 20, 2009
141. Lewis BA, Singer LT, Fulton S, et al. Speech and language outcomes of children with bronchopulmonary dysplasia. *J Commun Disord.* 2002;35(5):393–406
142. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(11):1082–1087
143. Bhandari V. Non-invasive ventilation of the sick neonate: evidence-based recommendations. *J Neonatal.* 2006;20(3):212–221
144. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2112–2121
145. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2007;357 (19): 1893–1902

146. Aghai ZH, Faqiri S, Saslow JG, et al. Angiopoietin 2 concentrations in infants developing bronchopulmonary dysplasia: attenuation by dexamethasone. *J Perinatol.* 2008;28(2):149–155
147. Knaapi J, Lukkarinen H, Kiviranta R, et al. Cathepsin K expression is diminished in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 2006; 95(10):1298–1300
148. Ramsay PL, DeMayo FJ, Hegemier SE, Wearden ME, Smith CV, Welty SE. Clara cell secretory protein oxidation and expression in premature infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(1):155–161
149. Jónsson B, Li YH, Noack G, Brauner A, Tullus K. Downregulatory cytokines in tracheobronchial aspirate fluid from infants with chronic lung disease of prematurity. *Acta Paediatr.* 2000;89(11):1375–1380
150. Choi CW, Kim BI, Kim HS, Park JD, Choi JH, Son DW. Increase of interleukin-6 in tracheal aspirate at birth: a predictor of subsequent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2006;95(1):38–43
151. Baier RJ, Loggins J, Kruger TE. Monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 are increased in bronchopulmonary dysplasia: relation to isolation of *Ureaplasma urealyticum*. *J Investig Med.* 2001; 49(4):362–369
152. Oei J, Lui K, Wang H, Henry R. Decreased interleukin-10 in tracheal aspirates from preterm infants developing chronic lung disease. *Acta Paediatr.* 2002;91(11):1194–1199
153. Kakkera DK, Siddiq MM, Parton LA. Interleukin-1 balance in the lungs of preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate.* 2005;87(2):82–90
154. Danan C, Franco ML, Jarreau PH, et al. High concentrations of keratinocyte growth factor in airways of premature infants predicted absence of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(10):1384–1387
155. Kevill KA, Bhandari V, Kettunen M, et al. A role for macrophage migration inhibitory factor in the neonatal respiratory distress syndrome. *J Immunol.* 2008;180(1):601–608
156. Kim BI, Lee HE, Choi CW, et al. Increase in cord blood soluble E-selectin and tracheal aspirate neutrophils at birth and the development of new bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med.* 2004; 32(3):282–287
157. Cederqvist K, Sirén V, Petäjä J, Vaheri A, Haglund C, Andersson S. High concentrations of plasminogen activator inhibitor-1 in lungs of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2006;117(4):1226–1234
158. Rehan VK, Torday JS. Lower parathyroid hormone-related protein content of tracheal aspirates in very low birth weight infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2006;60(2):216–220
159. Cederqvist K, Haglund C, Heikkilä P, et al. Pulmonary trypsin-2 in the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatrics.* 2003;112(3 pt 1):570–577
160. Bhandari V, Choo-Wing R, Lee CG, et al. Developmental regulation of NO-mediated VEGF-induced effects in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008;39(4):420–430
161. Aghai ZH, Arevalo R, Lumicao L, et al. Basement membrane biomarkers in very low birth weight premature infants: association with length of NICU stay and bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate.* 2002;81(1):16–22
162. Broström EB, Katz-Salamon M, Lundahl J, Halldén G, Winbladh B. Eosinophil activation in preterm infants with lung disease. *Acta Paediatr.* 2007;96(1):23–28
163. Ahola T, Fellman V, Kjellmer I, Raivio KO, Lapatto R. Plasma 8-iso-prostane is increased in preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia or periventricular leukomalacia. *Pediatr Res.* 2004; 56(1):88–93

164. Ogihara T, Hirano K, Morinobu T, et al. Plasma KL-6 predicts the development and outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2006;60(5):613–618
165. Tsao PN, Wei SC, Su YN, et al. Placenta growth factor elevation in the cord blood of premature neonates predicts poor pulmonary outcome. *Pediatrics.* 2004;113(5):1348–1351
166. Ballabh P, Kumari J, Krauss AN, et al. Soluble E-selectin, soluble L-selectin and soluble ICAM-1 in bronchopulmonary dysplasia, and changes with dexamethasone. *Pediatrics.* 2003;111(3):461–468
167. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001456
168. Kamlin CO, Davis PG. Long versus short inspiratory times in neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD004503
169. Miller JD, Carlo WA. Safety and effectiveness of permissive hypercapnia in the preterm infant. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19(2):142–144
170. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD000139
171. Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med.* 1999;340(25):1962–1968
172. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD000501
173. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2005;147(6):786–790
174. Lai NM, Rajadurai SV, Tan KH. Increased energy intake for preterm infants with (or developing) bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD005093
175. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD001145
176. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7–14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD001144
177. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD001146
178. Baveja R, Christou H. Pharmacological strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30(4):209–218
179. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics.* 2007;120(6):1260–1269
180. Bhandari A, Schramm CM, Kimble C, Pappagallo M, Hussain N. Effect of a short course of prednisolone in infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2008;121(2). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/121/2/e344. Accessed April 20, 2009
181. Ng GY, da S, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD003214
182. Brundage KL, Mohsini KG, Froese AB, Fisher JT. Bronchodilator response to ipratropium bromide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(5):1137–1142
183. Bhandari V, Elias JA. Cytokines in tolerance to hyperoxia-induced injury in the developing and adult lung. *Free Radic Biol Med.* 2006;41(1):4–18
184. Cole CH, Wright KW, Tarnow-Mordi W, Phelps DL; Pulse Oximetry Saturation Trial for Prevention of Retinopathy of Prematurity Planning Study Group. Resolving our uncertainty about oxygen therapy. *Pediatrics.* 2003;112(6 pt 1):1415–1419
185. Tin W, Wiswell TE. Adjunctive therapies in chronic lung disease: examining the evidence. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13(1):44–52
186. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB; DART Study Investigators. Outcome at 2 years of age of infants from the DART study: a multicenter, international, randomized, controlled trial of low-dose dexamethasone. *Pediatrics.* 2007;119(4):716–721
187. Thomas W, Speer CP. Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: what is the evidence? *Neonatology.* 2008;94(3):150–159

Komentarz

Dr hab. n. med. Grzegorz Lis,
Oddział Pulmonologii, Alergologii i Dermatologii
Klinika Chorób Dzieci Collegium Medicum UJ w Krakowie



W swoim komentarzu do artykułu Bhandari i wsp. z 2009 roku¹ chciałbym się odnieść do kilku zagadnień w nim poruszanych, które w moim osądzie wymagają nieco szerszego omówienia, zwłaszcza w świetle nowych danych opublikowanych w zeszłym roku i nie tylko.

Problem definicji

Wcześniejsze definicje dysplazji oskrzelowo-płucnej (bronchopulmonary dysplasia, BPD), poza tlenozależnością, zawierały w sobie również występowanie zmian radiologicznych w obrębie pól płucnych u niemowlęcia. Ze względu na niejednoznaczność obrazu radiologicznego w BPD, a przez to brak ostrych kryteriów kwalifikacyjnych, w późniejszych latach zrezygnowano z ich stosowa-

nia. I tak, w 2000 roku została przyjęta nowa definicja i klasyfikacja BPD oparta na wieku płodowym oraz zapotrzebowaniu na tlen, która została przytoczona w komentowanym artykule Bhandari i jest określana jako definicja kliniczna.¹ Jej walidację i przydatność dla analizy czynników ryzyka BPD przeprowadzili Ehrenkranz i wsp.² W późniejszym okresie Walsh i wsp. zaproponowali fizjologiczny test określający stopień tlenozależności w 36 tygodniu wieku płodowego. Test polegał na ocenie saturacji hemoglobiny (SaO₂) w zależności od stężenia podawanego tlenu. Określone w taki sposób stopnie ciężkości BPD były podstawą fizjologicznej definicji tego schorzenia. Jej zastosowanie zmniejszało zakres zmienności wyników między ośrodkami, a przez to poprawiało ich

standaryzację w porównaniu do definicji klinicznej.³ W ocenie Walsh i wsp. definicja ta, jako precyzyjniejsze narzędzie, powodowała zmniejszenie częstości ustalanych rozpoznań BPD średnio o 10% u dzieci przedwcześnie urodzonych.³ Z kolei na podstawie danych z centralnego rejestru Stanów Zjednoczonych Stoll i wsp. stwierdzają, że stosowanie nowej fizjologicznej definicji wśród dzieci z ekstremalnie małą masą ciała powodowało zwiększenie częstości rozpoznań BPD o około 25%.⁴

W tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacyjne BPD na podstawie definicji fizjologicznej.

Częstość występowania i czynniki ryzyka

Przyjęta fizjologiczna definicja BPD pozwala na precyzyjniejsze określenia częstości tego schorzenia. Opublikowane w ostatnim roku dane z badania prowadzonego w 2003 roku w Europie w 10 ośrodkach (badanie MOSAIC) wśród dzieci urodzonych między 24 a 32 tygodniem wskazuje na zróżnicowaną częstość występowania BPD.⁷ Schorzenie najczęściej obserwowano w północnej Anglii (u prawie 25% dzieci <32 tyg. wieku płodowego), a najrzadziej we Włoszech (nieco powyżej 10% dzieci <32 tyg. wieku płodowego). Natomiast w Polsce BPD obserwowana jest u 14% badanej populacji z terenu Wielkopolski i Lubuskiego. Czynniki ryzyka BPD wyłonionymi w tym badaniu były: nadciśnienie u ciężarnej, wcześniactwo, płeć męska, dystrofia wewnątrzmaciczna, punktacja w skali Apgar <7 punktów. Zaobserwowano zróżnicowane stosowanie mechanicznej wentylacji, stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (continuous positive airway pressure, CPAP), steroidów postnatalnie, jednak niepowiązane ze zmiennością ujawniania się BPD w poszczególnych ośrodkach.⁷ Według innych badań z terenu Szwecji obecność BPD stwierdzono u 25% dzieci urodzonych przed 27 tygodniem ciąży.⁸

Farstad i wsp. analizując kohortę dzieci norweskich urodzonych w 22-27 tygodniu ciąży lub z masą urodzeniową w zakresie 500-999 g, wskazuje na silny związek umiarkowanej lub ciężkiej postaci BPD z wiekiem płodowym. Te stopnie ciężkości BPD występowały u nieco powyżej 67% dzieci urodzonych w 22-25 tygodniu ciąży i u prawie 37% urodzonych w 26-30 tygodniu ciąży. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono silny związek występowania BPD z płcią męską, podażą surfaktantu, leczeniem przetrwałego przewodu tętniczego (PDA).⁹

Z kolei w Stanach Zjednoczonych w ostatnich kilkunastu latach (1993-2006) obserwowano istotne zmniejszanie się częstości BPD wynoszące 3,3% na rok, z równoczesnym wzrostem częstości stosowania nieinwazyjnej wentylacji (3,5 razy), ale również wydłużeniem czasu hospitalizacji dzieci urodzonych z ekstremalnie małą masą ciała.¹⁰

TABELA. Fizjologiczna definicja i stopnie ciężkości BPD wg piśmiennictwa^{3,5,6}

Stopień ciężkości*

| | |
|-------------------|--|
| I° (łagodny) | Tlenoterapia ≥ 28 dni, z udokumentowaniem wartości $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ przy oddychaniu tlenem o stężeniu 21% na podstawie testu fizjologicznego** |
| II° (umiarkowany) | Tlenoterapia ≥ 28 dni, z udokumentowaniem zapotrzebowania na tlen o stężeniu <30% na podstawie testu fizjologicznego** |
| III° (ciężki) | Tlenoterapia ≥ 28 dni, z stosowaniem CPAP lub mechanicznej wentylacji, lub udokumentowane zapotrzebowanie na tlen o stężeniu $\geq 30\%$ na podstawie testu fizjologicznego** |

*Punkt czasowy oceny: dla dzieci <32 tyg. ciąży = 36 tydzień wieku płodowego lub w dniu wypisu (co nastąpi wcześniej); dla dzieci ≥ 32 tyg. ciąży = 56 dzień życia lub w dniu wypisu (co nastąpi wcześniej)

**Test fizjologiczny: ocena SaO_2 przy podaży przez 30 min powietrza o 21% stężenia tlenu, gdy niemowlę oddychało stężeniem tlenu <30% lub jego $\text{SaO}_2 > 96\%$ przy oddychaniu tlenem o stężeniu $\geq 30\%$. U niemowląt wymagających stężenia tlenu $\geq 30\%$ i z SaO_2 w granicach 90-96% ustalenie rozpoznania BPD następuje bez przeprowadzania testu fizjologicznego
CPAP – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych

W opinii Gagliardi i wsp. zróżnicowanie częstości występowania BPD między różnymi ośrodkami w głównej mierze spowodowane jest różnicami w przyjętych procedurach stosowania przedłużonej mechanicznej wentylacji, a nie postępowaniem na sali porodowej, w tym wentylacji tuż po urodzeniu.¹¹

Stosowanie steroidów systemowych

Podaż steroidów w okresie prenatalnym, wczesnym lub późnym postnatalnym pozostaje w dalszym ciągu przedmiotem debat i licznych kontrowersji. W miarę przeżywania dzieci w coraz młodszym wieku płodowym i wydłużania czasu oraz precyzji obserwacji klinicznych, wcześniejsze dość powszechne stosowanie steroidów, zwłaszcza w okresie postnatalnym, ulega ewolucji w kierunku znacznego ograniczania ich podaży. Ocena bilansu zysku i zagrożeń powodowała, że zaczęto stosować steroidy w coraz mniejszych dawkach, przez coraz krótszy czas, a także zaniechano ich podaży w 1 tygodniu życia.¹²⁻¹⁵

W ostatnim roku ukazały się metaanalizy oceniające skutki podawania deksametazonu w okresie postnatalnym.

Steroidy systemowe w 1 tygodniu życia. Doyle i wsp. w swoim systematycznym przeglądzie oceniającym podaż deksametazonu w pierwszych siedmiu dniach życia, na podstawie analizy 20 badań z randomizacją

obejmującą 2860 dzieci, wskazują, że podaż tego steroidu wiązała się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka BPD, ale również przedłużonej mechanicznej wentylacji, zgonu, PDA, ciężkiej retinopatii wcześniaków. Jednocześnie jako powikłania obserwowano zwiększenie incydentów krwawień z przewodu pokarmowego, perforacji jelit, ryzyka hiperglikemii i nadciśnienia tętniczego. Długotrwałe obserwacje zawarte w 7 badaniach wskazywały z kolei na istotne zwiększenie częstości mózgowego porażenia dziecięcego (cerebral palsy, CP), jak również złożonego punktu końcowego w postaci wystąpienia CP lub zgonu w porównaniu do dzieci nieotrzymujących deksametazonu. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że korzystny wpływ podaży steroidu w 1 tygodniu życia dla prewencji BPD nie przewyższa znanych lub potencjalnych działań niepożądanych tej terapii i z tego względu nie powinna być rutynowo stosowana.¹²

Zbiorcza analiza bazy Cochrane z ubiegłego roku dotycząca wczesnego stosowania steroidów postnatalnie (<8 dni życia) potwierdza wcześniej przytoczone wyniki.¹⁶

Steroidy systemowe po 1 tygodniu życia. Z kolei analiza tych samych autorów porównująca skutki podaży deksametazonu po 1 tygodniu życia obejmowała 1345 dzieci w 19 badaniach.¹⁴ Zastosowanie steroidu w późniejszym okresie powodowało zmniejszenie śmiertelności w okresie noworodkowym, ale nie w następnych okresach życia. Ponadto zmniejszało ryzyko niepowodzenia ekstubacji, wystąpienia BPD oraz zdarzenia niekorzystnego, takiego jak BPD lub zgon. Jako powikłania leczenia obserwowano hiperglikemię i nadciśnienie tętnicze, ale nie stwierdzono perforacji jelit. Trend w kierunku zwiększającej się liczby przypadków CP lub zaburzonego rozwoju neurologicznego dziecka był kompensowany przez zmniejszającą się śmiertelność. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że korzyści stosowania deksametazonu po 7 dni życia u noworodka mogą nie przewyższać działań niepożądanych tego rodzaju leczenia. Dlatego jeśli steroidoterapia jest konieczna, powinna być możliwie jak najkrótsza i o jak najmniejszym dawkowaniu. Klinicznie uzasadniona wydaje się podaż deksametazonu u tych dzieci, u których nie można odstąpić od mechanicznej wentylacji. Steroid może pomóc także w ekstubacji i odłączeniu respiratora.¹⁴

Podobne wnioski dotyczące prewencyjnego działania deksametazonu na rozwój BPD i jego działań niepożądanych w okresie postnatalnym odnoszą się również do innego steroidu podawanego systemowo – hydrokortyzonu. Przekonuje o tym metaanaliza, która również ukazała się w zeszłym roku.¹³

Stosowanie steroidów wziewnych

Ostatnie badania w zakresie praktyki klinicznej w niemieckich ośrodkach neonatologicznych wskazują, że prawie w połowie z nich wcześniakom podawane są wziewne steroidy jako czynnik leczniczy/profilaktyczny BPD. Pozostała część ośrodków nie stosuje tego rodzaju leczenia z powodu braku danych o ich korzystnym działaniu.¹⁷ Za takim stanowiskiem przemawia ostatnia publikacja bazy Cochrane, która wskazuje na brak danych uzasadniających podaż steroidów wziewnych w terapii czy prewencji BPD.¹⁸ Autorzy tej metaanalizy stwierdzają jedynie, że podaż przez 1-4 tygodni steroidu wziewnie znacząco zmniejszała ryzyko niepowodzenia ekstubacji noworodka mechanicznie wentylowanego. Z kolei spośród 2 analizowanych badań z udziałem noworodków bez mechanicznej wentylacji tylko w jednym zastosowanie steroidów wziewnych wiązało się z mniejszym zapotrzebowaniem na tlen.¹⁸ Wnioski z tej metaanalizy są zgodne z wcześniejszym stanowiskiem w zakresie leczenia/prewencji BPD za pomocą wziewnych steroidów.¹⁹

Niejasności w zakresie przydatności wziewnych steroidów u wcześniaków są podstawą wieloośrodkowego badania na terenie Europy (NEUROSIS), które rozpoczęło się w 2009 roku.²⁰ Założeniem badania będzie wczesne podanie (<12 h od urodzenia) steroidu wziewnego – budezonidu lub placebo – u noworodków urodzonych w 23-27 tygodniu wieku płodowego, bez względu na sposób wentylacji (mechaniczna czy CPAP). Pierwszoplanowym punktem końcowym będzie obecność BPD, drugoplanowym – rozwój neurologiczny dzieci w 18-22 miesiącu życia w zależności od stosowanej terapii. Zaplanowano również ocenę wpływu zmienności genetycznej na występowanie BPD.²⁰ Wyniki tego badania będą dostępne w ciągu najbliższych kilku lat.

Stosowanie steroidów prenatalnie

W zeszłym roku pojawiła się publikacja omawiająca skuteczność podawania steroidów ciężarnym dla zapobieżenia różnym stanom patologicznym, w tym BPD u noworodków z ekstremalnie małą masą ciała.²¹ Bardziej zaawansowany wiek płodowy i ukończona podaż steroidów (2 wstrzyknięcia/tydzień) znacząco zmniejszały ryzyko wystąpienia BPD oraz takich zdarzeń, jak BPD lub zgon. Ponadto działanie protekcyjne utrzymywało się nawet ponad tydzień od podania ostatniej dawki do czasu porodu.²¹

Te spostrzeżenia są zgodne z wcześniejszymi badaniami wskazującymi na prawie 60% zmniejszenie ryzyka BPD u dzieci, jeśli zostaną podane steroidy ciężarnej,²² przy braku istotnego zwiększenia u nich zaburzeń w rozwoju neurologicznym po urodzeniu.²³

Spośród podawanych steroidów korzystniejszą odpowiedź obserwuje się po betametazonie (rzadziej występują inne pozapłucne powikłania) w porównaniu do deksametazonu.²⁴ Wydaje się, że odległą korzyścią zastosowania steroidów w okresie prenatalnym jest zmniejszenie nie tylko ryzyka BPD, ale również astmy w późniejszym okresie życia u dzieci rodzących się z ekstremalnie małą masą ciała.²⁵

Stosowanie tlenu azotu w powietrzu wdechowym (iNO)

W zeszłym roku ukazało się kilka publikacji precyzujących zakres stosowania iNO u wcześniaków w powiązaniu z BPD. W ocenie Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych iNO nie powinien być wcześniej i szybko podawany w celach leczniczych u dzieci poniżej 34 tygodnia wieku płodowego. Chociaż przy obecności nadciśnienia płucnego, hipoplazji płuc czy potencjalnego rozwoju BPD, stosowanie tego gazu w mieszaninie oddechowej może być pomocne.²⁶ Autorzy opracowania zastrzegają jednak, że dane kliniczne przemawiające za podażą iNO w BPD są ograniczone i wymagają dalszych badań.²⁶ Z kolei argumentów przeciw stosowaniu iNO jako czynnika prewencyjnego BPD dostarcza wielośrodkowe badanie europejskie. Wczesne podanie iNO w małej dawce (5 ppm) wcześniakom (wiek płodowy: 24-28 tydzień) nie zapobiegało rozwojowi BPD ani znaczącym uszkodzeniom OUN.²⁷

Badania eksperymentalne wskazują na pewne działanie protekcyjne iNO jako czynnika ograniczającego stan zapalny indukowany ekspozycją na zwiększone stężenia tlenu.²⁸⁻³⁰ Należy sądzić, że dalsze badania kliniczne i eksperymentalne doprecyzują ewentualny zakres podaży i grupę docelową stosowania iNO w prewencji BPD.

Sprawność czynnościowa płuc w późniejszych okresach rozwojowych

U dzieci 11-letnich, urodzonych poniżej 25 tygodnia wieku płodowego, obserwuje się znacząco częściej deformacje ściany klatki piersiowej, jak również przewlekłe objawy oddechowe. Zmianom tym towarzyszy obturacja oskrzeli w badaniach czynnościowych płuc (u 65% badanych dzieci) oraz dodatnia reakcja w teście bronchodilatacyjnym (u 27%). Tego rodzaju zaburzenia częściej występują u dzieci z BPD w wywiadzie. Jak stwierdzają autorzy badania, pomimo istotnych zmian obturacyjnych prawie połowa tych dzieci nie jest w ogóle leczona wziewnie.³¹

Podobne zaburzenia w parametrach czynnościowych płuc, poszerzone o wykazanie niehomogenności wentylacji płuc z obecnością pułapki powietrznej, opisują Lum i wsp.³² Według Brostroma i wsp. obserwowany zakres

obturacyjności oskrzeli i stopień ich nadreaktywności jest podobny, bez względu na stopień ciężkości BPD w przeszłości.³³ Stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO) oraz temperatura powietrza wydychanego u młodzieży z BPD w wywiadzie są jednak znacząco niższe niż u rówieśników z astmą. Wskazuje to na inny proces patofizjologiczny tych dwóch schorzeń cechujących się zmniejszoną drożnością oskrzeli.³⁴

Praca Filbruna i wsp. opisuje zróżnicowane utrzymywanie się zmian parametrów czynnościowych płuc w miarę rozwoju somatycznego u dzieci urodzonych przedwcześnie, zwłaszcza ze współwystępującą BPD. U dzieci z ponadprzeciętnymi przyrostami masy ciała następowała ponadprzeciętna poprawa wskaźników spirometrycznych.³⁵ Autorzy zwracają uwagę na konieczność dalszych badań, które odpowiedziałyby na pytanie o wpływ diety na poprawę i normalizację właściwości czynnościowych płuc dzieci z przebytą BPD.

Na ograniczenia zmian adaptacyjnych w czasie wysiłku fizycznego u dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 25 tygodniem ciąży) z BPD lub bez zwracają uwagę Welsh i wsp.³⁶ W tym badaniu dzieci w wieku 11 lat wykazywały niższe wartości szczytowego zużycia tlenu, większą częstość oddechów, mniejszą objętość oddechową w odpowiedzi na obciążenie wysiłkiem, z równoczesnym obniżeniem spoczynkowych wskaźników przepływu w drogach oddechowych w porównaniu do swoich rówieśników urodzonych o czasie.³⁶

Obserwowanym zaburzeniom czynnościowym płuc towarzyszą zmiany w obrazowaniu tkanki płucnej nawet u młodych dorosłych, u których rozpoznawano BPD w przeszłości. Można je coraz lepiej śledzić za pomocą nowych technik: tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości i obrazowania rezonansu magnetycznego przy użyciu hiperspolaryzowanych gazów. Ich zastosowanie w badaniach klinicznych może przyczynić się do lepszego poznania patofizjologii BPD i zmian w miąższu płucnym u dzieci ze skrajnie wczesnych porodów.³⁷

Podsumowanie

Pomimo znaczącego postępu w zakresie poznania patomechanizmu BPD w dalszym ciągu pozostają słuszne uwagi zawarte w publikacji Walsh i wsp. sprzed 4 lat.³⁸ Nadal pilnie potrzebne są badania określające sposoby: prewencji BPD, leczenia postaci rozwijającej się BPD, postępowania w dokonanej już postaci BPD. Zwłaszcza w postaci ustalonej/dokonanej BPD brak jest wiarygodnych danych na temat przydatności, zakresu stosowania steroidów, diuretyków, leków przeciwzapalnych czy rozszerzających oskrzela. Jest to zagadnienie o tyle ważne, że w miarę postępu w neonatologii liczba dzieci z problemami oddechowymi z BPD w wywiadzie będzie coraz większa.³⁹

Piśmiennictwo:

- Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2009;123:1562-1573.
- Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116:1353-1360.
- Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114:1305-1311.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126:443-456.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-1729.
- Ryan RM. A new look at bronchopulmonary dysplasia classification. *J Perinatol*. 2006;26:207-209.
- Gortner L, Misselwitz B, Milligan D. i wsp.: Rates of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Neonates in Europe: Results from the MOSAIC Cohort. *Neonatology*, 2010,99:112-117.
- EXPRESS Group: Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr.*, 2010,99:978-992.
- Farstad T, Bratlid D, Medbo S, et al. Bronchopulmonary dysplasia-prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatr*. 2011;100:53-58.
- Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993-2006. *Pediatrics*. 2010;126:291-297.
- Gagliardi L, Bellu R, Lista G, et al. Do differences in delivery room intubation explain different rates of bronchopulmonary dysplasia between hospitals? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010.
- Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology*. 2010;98:217-224.
- Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Postnatal hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology*. 2010;98:111-117.
- Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology*. 2010;98:289-296.
- Watterberg KL. Policy statement – postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2010;126:800-808.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD001146.
- Maas C, Poets CF, Bassler D. Survey of practices regarding utilization of inhaled steroids in 223 German neonatal units. *Neonatology*. 2010;98:404-408.
- Lister P, Iles R, Shaw BN, et al. WITHDRAWN. Inhaled steroids for neonatal chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD002311.
- Pantalitschka T, Poets CF. Inhaled drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:703-708.
- Bassler D, Halliday HL, Plavka R, et al. The Neonatal European Study of Inhaled Steroids (NEUROSIS): an eu-funded international randomised controlled trial in preterm infants. *Neonatology*. 2010;97:52-55.
- Chawla S, Natarajan G, Rane S, et al. Outcomes of extremely low birth weight infants with varying doses and intervals of antenatal steroid exposure. *J Perinat Med*. 2010;38:419-423.
- Gagliardi L, Bellu R, Rusconi F, et al. Antenatal steroids and risk of bronchopulmonary dysplasia: a lack of effect or a case of over-adjustment? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21:347-353.
- Eriksson L, Haglund B, Ewald U, et al. Short and long-term effects of antenatal corticosteroids assessed in a cohort of 7,827 children born preterm. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88:933-938.
- Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, et al. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics*. 2006;117:1503-1510.
- Hung YL, Hsieh WS, Chou HC, et al. Antenatal steroid treatment reduces childhood asthma risk in very low birth weight infants without bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med*. 2010;38:95-102.
- Cole FS, Allelyne C, Barks JD, et al. NIH Consensus Development Conference: Inhaled Nitric Oxide Therapy for Premature Infants. *NIH Consens State Sci Statements*. 2010;27:1-21.
- Mercier JC, Hummler H, Durmeyer X, et al. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:346-354.
- Rose MJ, Stenger MR, Joshi MS, et al. Inhaled nitric oxide decreases leukocyte trafficking in the neonatal mouse lung during exposure to >95% oxygen. *Pediatr Res*. 2010;67:244-249.
- Stenger MR, Rose MJ, Joshi MS, et al. Inhaled nitric oxide prevents 3-nitrotyrosine formation in the lungs of neonatal mice exposed to >95% oxygen. *Lung*. 2010;188:217-227.
- Johnston LC, Gonzales LW, Lightfoot RT, et al. Opposing regulation of human alveolar type II cell differentiation by nitric oxide and hyperoxia. *Pediatr Res*. 2010;67:521-525.
- Fawke J, Lum S, Kirkby J, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:237-245.
- Lum S, Kirkby J, Welsh L, et al. Nature and severity of lung function abnormalities in extremely preterm children at 11 y. *Eur Respir J*. 2010;10.1183/09031936.00071110
- Brostrom EB, Thunqvist P, Adenfelt G, et al. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD. *Respir Med*. 2010;104:362-370.
- Carraro S, Piacentini G, Lusiani M, et al. Exhaled air temperature in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:1240-1245.
- Filbrun AG, Popova AP, Linn MJ, et al. Longitudinal measures of lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(11). Online DOI 10.1002/ppul.21378.
- Welsh L, Kirkby J, Lum S, et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax*. 2010;65:165-172.
- Wilson AC. What does imaging the chest tell us about bronchopulmonary dysplasia? *Paediatr Respir Rev*. 2010;11:158-161.
- Walsh MC, Szeffler S, Davis J, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics*. 2006;117:S52-S56.
- Filippone M, Carraro S, Baraldi E. From BPD to COPD? The hypothesis is intriguing but we lack lung pathology data in humans. *Eur Respir J*. 2010;35:1419-1420.