



Bronhopulmonalna displazija

Bronchopulmonary dysplasia

Iva Mihatov Štefanović^{1,2} , Renata Vrsalović¹, Gabrijela Perić Marković¹

¹ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

² Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

BRONHOPULMONALNA DISPLAZIJA;
KRONIČNA BOLEST PLUĆA; NEDONOŠĆE;
UPALA; OZLJEDA PLUĆA

Keywords

BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA;
CHRONIC LUNG DISEASE; PRETERM;
INFLAMMATION; LUNG INJURY

SAŽETAK. Više od 50 godina nakon prvog opisa, bronhopulmonalna displazija (BPD) ostaje jedna od najvažnijih dugoročnih posljedica prijevremenog poroda. Najčešća je kronična plućna bolest u dojenčadi i povezana je s povećanim mortalitetom, respiratornim morbiditetom, neurorazvojnim oštećenjem i povećanim troškovima zdravstvene skrbi. Nedavni napredak u kliničkoj skrbi za novorođenčad u jedinicama neonatalne intenzivne njege doveo je do poboljšanja preživljenja, no bez dosljednog smanjenja incidencije BPD-a. BPD nastaje kao rezultat kompleksnog procesa u kojemu pojedini prenatalni i/ili postnatalni čimbenici utječu na razvoj pluća i dovode do razvoja teške, cjeloživotne bolesti. Upalni odgovor koji nastaje u nezrelim plućima ključni je pokretač neadekvatnog razvoja pluća i utječe na formiranje alveolarnih, mezenhimalnih i vaskularnih struktura tijekom posebno osjetljive vremenske razdoblja. Posljednjih su godina nove znanstvene spoznaje dovele do boljeg razumijevanja patofiziologije, početka i pokretača bolesti. Paralelno s napretkom postignutim u području neonatalne intenzivne njege, fenotip BPD-a promijenio se od fibrocistične bolesti koja pogađa kasnu nedonoščad do poremećaja razvoja parenhima i krvnih žila koji pretežno pogađa nedonoščad rođenu prije 29 tjedana gestacije. Danas je, još uvijek, broj učinkovitih terapijskih postupaka u svrhu prevencije BPD-a ograničen na nekoliko farmakoloških intervencija koje uključuju postnatalne glukokortikoide i ranu primjenu kafeina. Specifičnog liječenja BPD-a nema i liječenje je usmjereno na sprječavanje daljnjeg oštećenja pluća i potporu procesa cijeljenja i rasta pluća.

SUMMARY. More than 50 years after its first description, bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains one of the most important long-term consequences of preterm birth. It is the most common chronic lung disease in infants and is associated with increased mortality, respiratory morbidity, neurodevelopmental impairment and increased health care costs. Recent advances in the clinical care of newborns in neonatal intensive care units have led to improvements in survival but without a consistent reduction in the incidence of BPD. BPD occurs as a result of a complex process in which certain prenatal and/or postnatal factors affect the development of the lungs and lead to the development of a severe, lifelong disease. The inflammatory response that occurs in immature lungs is a key driver of inadequate lung development and affects the formation of alveolar, mesenchymal and vascular structures during a particularly sensitive time period. In recent years, new scientific knowledge has led to a better understanding of the pathophysiology, onset and triggers of the disease. In parallel with advances in the field of neonatal intensive care, the phenotype of BPD has changed from fibrocystic disease affecting late preterm infants to a disorder of parenchymal and vascular development predominantly affecting preterm infants born before 29 weeks of gestation. Today, still, the number of effective therapeutic procedures for the prevention of BPD is limited to a few pharmacological interventions that include postnatal glucocorticoids and early caffeine administration. There is no specific treatment for BPD and treatment is aimed at preventing further lung damage and supporting the healing process and growth of the lungs.

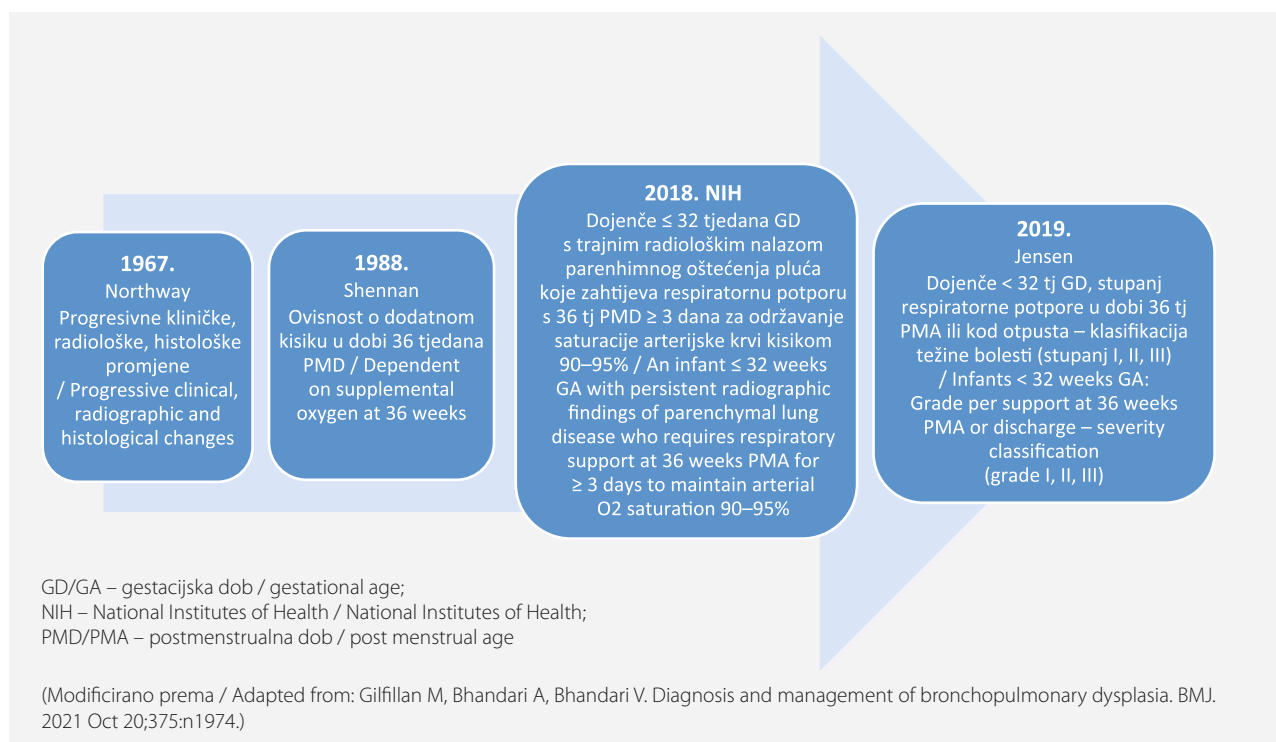
Northway, Rosen i Porter opisali su 1967. godine novu plućnu bolest u nedonoščadi s respiratornim distres sindromom (RDS) koju su na temelju histopatoloških karakteristika nazvali bronhopulmonalna displazija (BPD). Ona je u to vrijeme imala visoki mortalitet usprkos relativno višem stupnju gestacije (srednja gestacijska dob 34 tjedana) i zahtijevala je primjenu mehaničke ventilacije uz visoke koncentracije dodatnog kisika.¹

BPD je najčešća komplikacija nedonošenosti koja pogađa do 45% novorođenčadi rođene prije 29. tjedna gestacije.² Iako je napredak medicine poboljšao stopu

preživljenja od BPD-a, njena incidencija je ostala ista ili je čak porasla.³ BPD nije samo bolest pluća, već stanje koje utječe na zdravlje i kvalitetu života i u odrasloj dobi.⁴ Posljedica je poremećaja fiziološkog razvoja pluća i uzrokuje dugotrajno smanjenu plućnu funkciju te nosi povećani rizik za neadekvatan somatski i psihomotorni razvoj.⁵ Bolest je multifaktorijalna i poslje-

✉ Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Iva Mihatov Štefanović, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-7915-8446>,
Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb,
e-pošta: imihatov1@gmail.com



SLIKA 1. – FIGURE 1. DEFINICIJA BPD-A – KRITERIJI / BPD DEFINITION – CRITERIA

dica je djelovanja brojnih prenatalnih i postnatalnih čimbenika. Ključnu ulogu u patogenezi BPD-a ima opsežan upalni odgovor u plućima zbog mehaničke ventilacije i toksičnosti kisika.⁶

Incidencija

Prevalencija BPD-a je u porastu, najvjerojatnije zbog većeg preživljenja nedonoščadi izrazito male porođajne težine ili gestacijske dobi (ELGAN, od engl. *extremely preterm or extremely low gestational age newborns*).⁷ U SAD-u se godišnje rađa 50.000 djece ekstremno male porođajne težine od kojih će oko 35% razviti BPD.⁸ Incidencija BPD-a je vrlo različita među zemljama (20 – 75%) čak i nakon korigiranja potencijalnih rizičnih faktora. Velike kohortne studije pokazale su da je prevalencija BPD-a 11 – 50%, a širok raspon prevalencije jest posljedica različitih kriterija porođajne težine i gestacijske dobi u definiranju BPD-a.^{9,10,11}

Definicija i klasifikacija

U literaturi se koriste različite definicije BPD-a i još uvijek nedostaje definicija koja bi točno predviđjela kasniji mortalitet i morbiditet.¹² Kreiranje optimalne definicije je izazovno s obzirom na kompliciranu multifaktorijalnu prirodu bolesti i varijabilnu kliničku prezentaciju.¹³ Od prvog opisa BPD-a koji je objavio Northway 1967. godine korišteno je nekoliko definicija (slika 1). Smatra se da je najbolja dijagnostička

definicija kojom se određuje težina BPD-a ona koju je predložio *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD), revidirana 2019. godine, a koja se temelji na obliku respiratorne potpore, a ne na stupnju suplementacije kisika.

U početku se BPD definirala na temelju neadekvatne izmjene plinova (potreba za kisikom), radiografskih karakteristika i kliničkih simptoma koji su trajali dulje od 28 dana¹, no kasnija su istraživanja pokazala da je potreba za kisikom u dobi od 28 dana dobar prediktor ishoda za novorođenčad rođenu s >30 tjedana gestacije, ali slabiji prediktivni faktor ishoda u djece rođene s manjom gestacijskom dobi. U nastojanju da se smanji varijabilnost u dijagnozi BPD-a, predloženo je definiranje BPD-a ovisno o potrebi za kisikom u dobi od 36 tjedana postmenstrualne dobi (PMD) koja je definirana pribrajanjem gestacijske i kronološke dobi.^{14,15} Ova definicija se pokazala boljim prediktorom dugoročnoga respiratornog morbiditeta u dobi od dvije godine¹⁴, neovisno o gestacijskoj dobi. Iako ne uzima u obzir ekstremno nezrelu nedonoščad (tj. onu rođenu <1000 g ili gestacijske dobi <28 tjedana) i težinu respiratorne bolesti¹⁶, često se koristi kao mjera ishoda za BPD u kliničkim ispitivanjima zbog svoje jednostavnosti.^{17,18} Djeca koja su prema ovoj definiciji imala tešku BPD imala su značajno veći mortalitet, zaostajenje u rastu i poremećaj neuroromotornog razvoja.¹⁹ Ova definicija postaje manje točna u predviđanju ishoda s obzirom na povećanu stopu preživljenja ekstremno nezrele nedonoščadi i veće prevalencije

TABLICA 1. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA BPD PREMA NIH-U (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH) 2001. GODINE
 TABLE 1. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA ACCORDING TO NIH (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH) 2001.

Gestacijska dob / Gestational age	< 32 tjedna / < 32 weeks	≥ 32 tjedna / ≥ 32 weeks
Vremenska točka u kojoj se procjenjuje / Time point assessment	36 tj. PMD-a ili kod otpusta kući, što god nastupi ranije / 36 wk PMA or discharge to home, whichever comes first	>28 dana ali <56 dana postnatalne dobi ili kod otpusta kući, što god nastupi ranije / >28 days but <56 days postnatal age or discharge to home, whichever comes first
Liječenje kisikom >21% najmanje 28 dana / Treatment with oxygen >21% for at least 28 days +		
Blaga BPD / Mild BPD	Udisanje sobnog zraka u dobi 36 tj. PMD-a ili kod otpusta kući, što god nastupi ranije / Breathing room air at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Udisanje sobnog zraka do 56 dana postnatalne dobi ili otpusta kući, što god nastupi ranije / Breathing room air by 56 days postnatal age or discharge, whichever comes first
Umjereno teška BPD / Moderate BPD	Potreba za <30% O ₂ u dobi 36 tj. PMD-a ili kod otpusta, što god nastupi ranije / Need for <30% O ₂ at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Potreba za <30% O ₂ u dobi 56 dana postnatalne dobi ili otpusta, što god nastupi ranije / Need for <30% O ₂ at 56 days postnatal age or discharge, whichever comes first
Teška BPD / Severe BPD	Potreba za ≥ 30% O ₂ i/ili pozitivnim tlakom (PPV ili NCPAP) u dobi 36 tj. PMD-a ili kod otpusta, što god nastupi ranije / Need for ≥ 30% O ₂ and/or positive pressure, (PPV ili NCPAP) at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Potreba za ≥ 30% O ₂ i/ili pozitivnim tlakom (PPV ili NCPAP) u dobi 56 dana postnatalne dobi ili kod otpusta, što god nastupi ranije / Need for ≥ 30% O ₂ and/or positive pressure, (PPV ili NCPAP) at 56 days postnatal age or discharge, whichever comes first

Legenda / Legend: BPD – bronhopulmonalna displazija / bronchopulmonary dysplasia; NCPAP – nosni kontinuirani pozitivni tlak na dišne putove / nasal continuous positive airway pressure; NIH – National Institutes of Health, PMD/PMA – postmenstrualna dob / postmenstrual age, PPV – ventilacija pozitivnim tlakom / positive-pressure ventilation; tj./wk – tjedana / weeks

Izvor: Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001 Jun;163(7):1723–9.²⁰
 / From: Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001 Jun;163(7):1723–9.²⁰

blažih oblika BPD-a zbog napretka u liječenju (surfaktant, prenatalna terapija glukokortikoidima, manje agresivne metode mehaničke ventilacije), zbog čega je 2001. godine revidirana. Definicija NICHHD-a iz 2001. godine kategorizira BPD prema težini, gestacijskoj dobi i PMD-u.²⁰

Definicija koju je predložila Radna skupina Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH, od engl. *National Institutes of Health*) temelji se na težini¹⁹ (tablica 1).

Korištenje različitih definicija BPD-a u literaturi (slika 1) dovelo je do velikih varijacija u njezinoj incidenciji. Definicije koje su se koristile do unazad nekoliko godina imale su nekoliko ograničenja, a to su nemogućnost predviđanja dugoročnih plućnih ili neurosenzornih ishoda i činjenica da se u obzir nisu uzimale nove metode potpore disanja kao što je nosna kanila visokog protoka kisika (HFNC, od engl. *high flow nasal cannule*), zbog čega je klasifikacija mogla biti pogrešna.^{17,21} Postojala je potreba standardiziranog definiranja BPD-a koje uzima u obzir trenutne strategije liječenja pluća i korelira s dugoročnim ishodima.²²

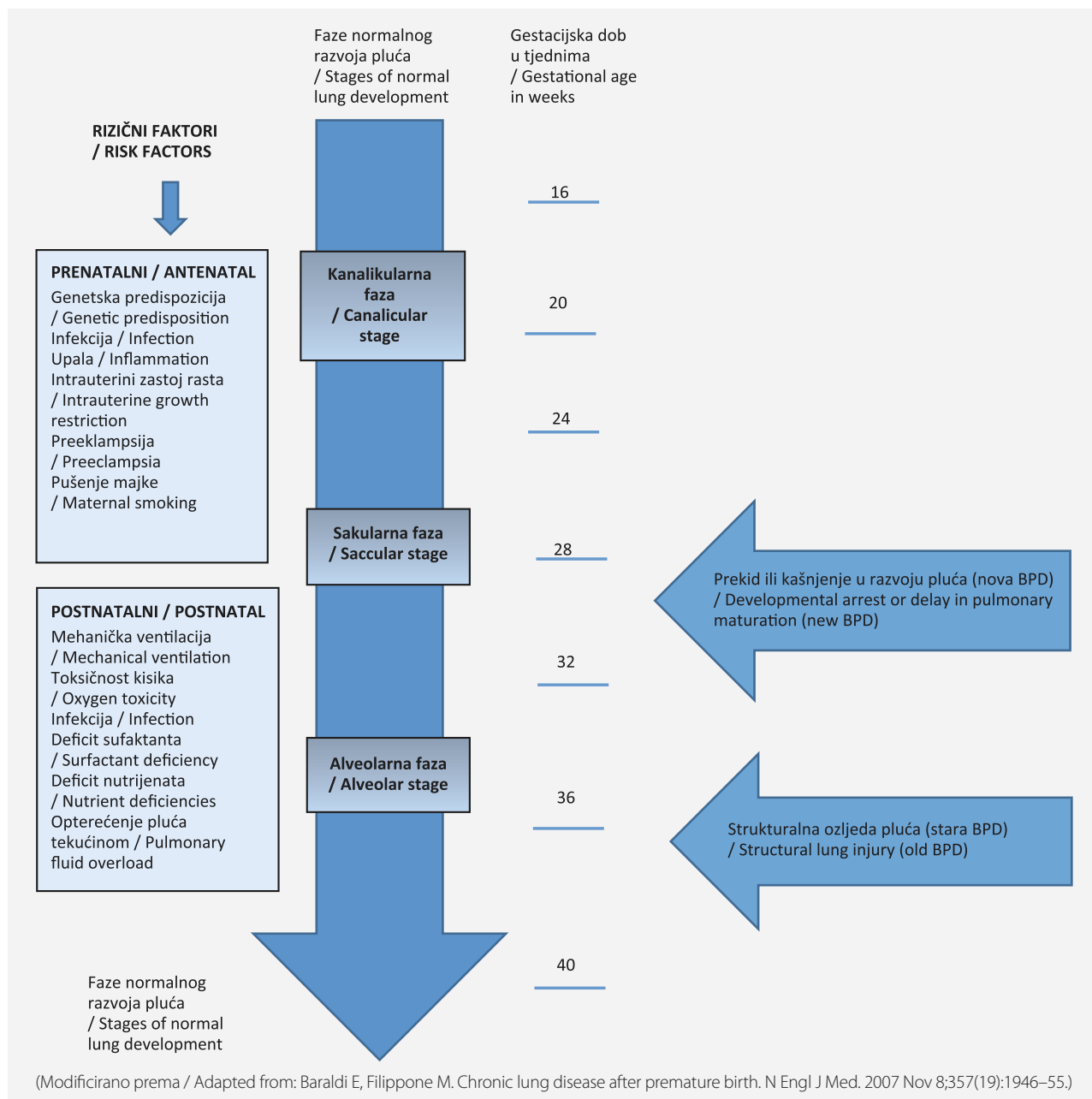
Nova revizija definicije predložena je od NICHHD 2018. godine i uključuje nove modele neinvazivne ventilacije (HFNC), radiološke dokaze bolesti kao kriterij, a uključena je i nova kategorija ranije letalnog oblika BPD-a.²³ Potreba za kisikom kroz 28 dana isključena je iz definicije jer nije predviđala dugoročni ishod.

Revidirana definicija NICHHD-a iz 2019. godine prema nekim autorima za sada najbolje definira BPD i njenu težinu i temelji se na vrsti respiratorne potpore primijenjene u 36. tjednu PMD-a, bez obzira je li korišten dodatni kisik. U tijeku su istraživanja koja evaluiraju učinkovitost ove revidirane definicije u predikciji ishoda ovisno o težini BPD-a.

Većina nedonoščadi ima blagi oblik bolesti s postupnim oporavkom plućne funkcije. U težim oblicima bolesnici zahtijevaju dugotrajnu mehaničku ventilaciju i terapiju kisikom. U najtežim slučajevima ireverzibilno respiratorno zatajenje, najčešće udruženo s trajnom plućnom hipertenzijom i kroničnim plućnim srcem, progredira do smrtnog ishoda.²⁴

Patogeneza

Razlikujemo klasičnu (staru) i novu BPD (slika 2). U vrijeme kada je BPD prvi put opisana (stara BPD) smatralo se da ona nastaje zbog agresivne primjene mehaničke ventilacije s visokim vršnim tlakovima i visokom koncentracijom kisika na relativno zrela pluća u kojima nedostaje surfaktant (≥ 32 tj. gestacije).²⁵ Najvažniji patološki nalazi u staroj BPD bili su ozljeda dišnih putova, upala i fibroza parenhima. Eksperimentalne studije su pokazale da ventilacija visokim pozitivnim tlakom i volumenom može oštetiti alveole i potaknuti lokalnu upalu s visokim razinama



SLIKA 2. – FIGURE 2. PATOGENEZA BRONHOPULMONALNE DISPLAZIJE / PATHOGENESIS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

TNF α (faktor nekroze tumora, od engl. *tumor necrosis factor*), interleukina (IL)-1 β i IL-6.²⁶ Agresivna ventilacija povezana je i s proizvodnjom reaktivnih metabolita kisika (ROS, od engl. *reactive oxygen species*). Blagi porast ROS-a u prerano rođene djece može dovesti do oštećenja pluća²⁷ jer kapacitet antioksidantnih enzima sazrijeva postupno tijekom fetalnog života.

Zahvaljujući napretku neonatalne intenzivne skrbi promijenila se patogeneza i histologija BPD-a pa danas govorimo o novoj BPD. Tu je vodeći patogenetski mehanizam prekid normalnoga programiranog razvoja plućnih alveola u prijevremeno rođenog djeteta, dok su barotrauma i kisik dodatni uzročni čimbenici. Veli-

ki broj nedonoščadi koji se rađa u ranim fazama razvoja pluća obolijeva od BPD-a, s učestalošću koja je obrnuto proporcionalna gestacijskoj dobi. U većini slučajeva BPD se javlja u djece rođene prije 32. tjedna gestacije kada su pluća u kanalikularnoj (17 do 26 tjedna gestacije) ili sakularnoj (27 do 36 tjedna gestacije) fazi razvoja.²⁸ Za učinkovitu izmjenu plinova potrebna je povećana plućna površina, odnosno povećan broj alveola i krvnih žila te tanka alveolo-kapilarna barijera. Ove promjene događaju se u kasnijim fazama razvoja pluća, tj. u sakularnoj i alveolarnoj fazi razvoja pluća.²⁹ Zbog poremećaja ovih razvojnih faza pluća smanjena je septacija, alveole su hipoplastične (manje

brojne), zbog čega je smanjena površina za izmjenu plinova i neučinkovita njihova izmjena.³⁰ Proupalni odgovor u plućima potaknut infekcijom, mehaničkom ventilacijom i terapijom kisikom dodatno negativno utječe na kritične korake u razvoju pluća. Brojne studije su pokazale povezanost visokih razina tipičnih proupalnih citokina kao što su IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , kemotaktičnih proteina za monocite i upalnih proteina iz makrofaga u trahealnom aspiratu mehanički ventiliranih bolesnika i kasnije pojave BPD-a.³¹ U isto vrijeme, klasični protuupalni citokini kao IL-10 i faktori rasta kao što je vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGFA, od engl. *vascular endothelial growth factor*) i trombocitni faktor rasta (PDGFA, od engl. *platelet derived growth factor subunit A*) sniženi su u trahealnom aspiratu nedonoščadi.³² Poremećen je i razvoj plućnih krvnih žila pa je osim površine pluća smanjena i kapilarna mreža.¹⁵ Poremećaj regulacije razvoja plućnih krvnih žila s abnormalnom distribucijom alveolarnih kapilara i zadebljanjem mišićnog sloja plućnih arteriola rezultira povećanjem plućnog otpora. Rani poremećaj razvoja krvnih žila može dovesti do plućne hipertenzije koja pridonosi morbiditetu i mortalitetu³³ i javlja se u 25% nedonoščadi s BPD-om.³⁴ Povećano je stvaranje elastičnog tkiva i zadebljanje intersticija. Ove promjene mogu utjecati na septaciju i razvoj kapilara. Kašnjenje u razvoju pluća u alveolarnoj fazi ne može se nadoknaditi, zbog čega je plućna funkcija smanjena do u odraslu dob.³⁵ U oba tipa BPD-a konačni rezultat je zastoj razvoja alveola i disgeneza plućnog krvožilja.

Rizični faktori

Faktori koji pridonose bolesti mogu se podijeliti na prenatalne, perinatalne i postnatalne (slika 2). Među prenatalnim i perinatalnim faktorima ključnu ulogu imaju genetska osjetljivost, nezrelost homeostaze surfaktanta, intrauterine i perinatalne infekcije i restrikcija rasta pluća zbog insuficijencije placente. Najvažniji rizični faktori za BPD jesu nedonošenost i niska porođajna težina.³⁶ Gotovo 80% novorođenčadi rođene s 22 – 24 tjedna gestacije imaju BPD³⁷, dok samo 20% onih rođenih s 28 tjedana razvije BPD. Među djecom s BPD-om, 95% su oni s vrlo niskom porođajnom težinom (< 1500 g)³⁸ Drugi perinatalni rizični faktori jesu intrauterini zastoj rasta, muški spol i u studijama nekonzistentno dokazani faktori kao korioamnionitis, rasa, etničko podrijetlo i pušenje majke u trudnoći. Razvoju bolesti mogu pridonijeti i genetski rizični faktori. SPOCK2 gen se smatra mogućim markerom za razvoj BPD-a jer ima ulogu u alveolarizaciji pluća.³⁹ Trenutno se istražuju genetski markeri za BPD.⁴⁰

Oksidativni stres, stanje neravnoteže u kojem preovladavaju prooksidativni nad antioksidativnim mehanizmima, jedan je od glavnih rizičnih faktora za razvoj BPD-a. Hiperoksija međutim nije jedini faktor koji

dovodi do oksidativnog stresa. Nedonoščad ima povećan rizik za oksidativni stres zbog nezrelih antioksidativnih zaštitnih mehanizama i povećane osjetljivosti na upalu i infekciju.⁴¹ Oksidativni stres utječe na rast i razvoj pluća jer prekida signalne putove faktora rasta, proliferaciju stanica, apoptozu i razvoj krvnih žila.⁴²

Klinička slika

Neka djeca koja će razviti BPD ubrzo nakon rođenja pokazuju kliničku sliku respiratornog distres sindroma s tahipnejom, tahikardijom, znakovima povećanog napora disanja (respiratorne retrakcije, širenje nosnih krila, stenjanje), imaju česte desaturacije, cijanozu, apneju, sipnju, otežano hranjenje i značajan gubitak na težini u prvih deset dana života.⁴³

U mnogih je bolesnika plućni vaskularni otpor povećan zbog poremećaja rasta plućnih krvnih žila i/ili smanjene njihove površine, što dovodi do plućne hipertenzije. Alveolarna hipoksija u nedovoljno ventiliranim područjima pluća izaziva lokalnu vazokonstrikciju. Visoki mikrovaskularni tlak potiče povećanu filtraciju tekućine u perivaskularni intersticij. Povišeni tlak u desnom atriju inhibira plućnu limfnu drenažu, dodatno potičući plućni edem.⁴³

Radiogram toraksa

Razvojem BPD-a mijenja se i radiogram pluća pa karakteristični nalazi uključuju difuznu zamućenost i grubi intersticijski uzorak, što reflektira atelektaze i upalu i/ili plućni edem. Daljnjim razvojem bolesti područja atelektaza mogu se izmjenjivati s područjima zarobljavanja zraka (engl. *gas trapping*) zbog opstrukcije dišnog puta sekretom ili ozljedom bronha. Radiogram toraksa u dojenčadi koja razvija teški BPD pokazuje hiperinflaciju. Zbog fibroznih promjena mogu biti vidljiva trakasta zadebljanja ili cistična područja. Tijekom akutnih egzacerbacija može se pojaviti plućni edem.⁴⁴

Liječenje

Intervencije u rađaonici mogu prevenirati BPD i potencijalno utjecati na dugoročan ishod.⁴⁵ Dok je primjena sobnog zraka u reanimaciji terminske novorođenčadi povezana s boljim ishodom, dugoročni učinak kod nedonoščadi je nejasan. S obzirom na povezanost hipoksije i povećanog mortaliteta, jedina jasna preporuka trenutno je kontinuirano monitoriranje satO₂ odmah po rođenju i titriranje dodatnog kisika kako bi se postigla satO₂ >80% do pete minute života.

Ciljevi liječenja nastale BPD jesu osigurati rast pluća i oporavak od nastalog oštećenja, umanjiti daljnja oštećenja pluća, poboljšati plućnu funkciju u izmjeni plinova te prepoznati i liječiti komplikacije i akutne dekompenzacije pluća.²⁴

Opće mjere koje se primjenjuju u svih hospitaliziranih bolesnika s BPD-om jesu adekvatna prehrana i

umjerena restrikcija unosa tekućine. Ostale mjere, koje ovise o težini bolesti, jesu održavanje adekvatne satO_2 , u rasponu od 90 – 95% uz istovremeno umanjivanje daljnjeg oštećenja pluća.⁴⁶ Ako se ne može izbjeći primjena mehaničke ventilacije, preporučuje se ventilacija s ciljnim volumenom (VTV, od engl. *volume targeted ventilation*).⁴⁷ Rana primjena kafeina, unutar prva tri dana života, značajno smanjuje pojavu BPD-a⁴⁸, no ostaje nejasno koja je optimalna doza i vrijeme uvođenja u svrhu preveniranja ili ublažavanja BPD-a.

Farmakoterapija koja može poboljšati plućnu funkciju uključuje diuretike, sistemne i inhalacijske kortikosteroide i bronhodilatatore.

Postnatalna primjena glukokortikoida u svrhu prevencije i ublažavanja BPD-a još uvijek je kontroverzna tema. Rana primjena deksametazona povezana je s kraćom primjenom mehaničke ventilacije, no na račun povećanog rizika kašnjenja u neuromotornom razvoju i cerebralne paralize.⁴⁹ Postnatalna primjena deksametazona stoga je rezervirana samo za novorođenčad s visokim rizikom za razvoj BPD-a koja su ovisna o mehaničkoj ventilaciji i nakon 21. dana života.⁵⁰

Kronični, blagi edem pluća dio je kliničke slike nove BPD, zbog čega se u novorođenčadi s BPD-om u razvoju ili razvijenom BPD primjenjuju tiazidski diuretici i diuretici Henleove petlje (furosemid).⁵¹ Budući da je terapija furosemidom povezana s brojnim neželjenim učincima kao što su slabo napredovanje na težini, gubitak elektrolita, nefrokalcinoza i metabolička bolest kostiju, diuretike treba primjenjivati oprezno u novorođenčadi i to u one kod koje terapija pokazuje kliničko poboljšanje.⁴⁶

BPD karakteriziraju upala i hipertrofija glatkih mišića dišnih putova.⁵² Trenutno nema dokaza da inhalacijski kortikosteroidi i bronhodilatatori smanjuju mortalitet od BPD-a.⁵³ Europsko respiratorno društvo (ERS, *European Respiratory Society*) preporučuje primjenu bronhodilatatora samo u djece s teškom BPD koja imaju simptome slične astmi (suhi kašalj, sipnju), simptome izazvane fizičkim naporom, česte hospitalizacije i testiranjem dokazanu bronhalnu hiperreaktivnost.⁵⁴ Nejasno je imaju li inhalacijski kortikosteroidi pozitivan učinak na liječenje BPD-a. Njihova rutinska primjena se ne preporučuje, već je ograničena na pojedine starije bolesnike s teškim oblikom BPD-a koji su ovisni o značajnoj plućnoj potpori (mehanička ventilacija i visoke koncentracije kisika) i one s dokazanom hiperreaktivnošću dišnih putova.

Rast i oporavak oštećenja pluća ovisi o adekvatnoj prehrani. Neadekvatan energetske unos i povećani unos tekućine u prva četiri tjedna života značajno su povezani s BPD-om.⁵⁵ Preporučuje se relativno ograničenje unosa tekućine, rano započinjanje enteralne prehrane i optimizirana parenteralna prehrana. Pre-

hrana mora osigurati ukupne energetske potrebe i adekvatan rast. Ukupne energetske potrebe mogu ponekad prelaziti 150 kcal/kg/dan. Budući da je često potrebno ograničiti unos tekućine, potrebni nutrijenti moraju se primijeniti u ograničenom volumenu. Cilj ograničenja unosa tekućine jest smanjenje nastanka plućnog edema, čime se poboljšava izmjena plinova. U većine bolesnika tekućina se može ograničiti na 140 – 150 ml/kg/dan, iako je kod težih bolesnika potrebno ograničenje na 110 – 120 ml/kg/dan.²⁴ Isključivo hranjenje svježim majčinim mlijekom značajno smanjuje razvoj BPD-a⁵⁶, stoga se preporučuje isključivo hranjenje humanim mlijekom, a za povećanja kalorijskog unosa mogu se koristiti pojačivači (engl. *fortifier*) humanog mlijeka.

Respiratorna potpora je suportivna i usmjerena je na smanjenje dodatnog oštećenja pluća. Uključuje neinvazivnu kontinuiranu tlačnu potporu – nosni kontinuirani pozitivni tlak na dišne putove (nCPAP, od engl. *nasal continuous positive airway pressure*) i mehaničku ventilaciju. U bolesnika s razvijenom BPD koji zahtijevaju mehaničku ventilaciju prednost se daje manjim volumenima disanja (4 – 6 ml/kg) u svrhu minimaliziranja barotraume koja pridonosi ozljedi pluća. Ciljna saturacija kisika jest 90 – 95%, dozvoljena je permisivna hiperkapnija uz koju je pH u normalnom rasponu. Dodatni kisik osigurava adekvatnu oksigenaciju tkiva, njime se smanjuje mogućnost alveolarne hipoksije, ali i povećava otpor u plućnim krvnim žilama, što može uzrokovati *cor pulmonale*. Hipoksemija također može povećati otpor u dišnim putovima. Čak i malo povećanje koncentracije udahnutog kisika može imati negativan utjecaj na klinički tijek bolesti jer povećava rizik retinopatije, dovodi do plućne egzacerbacije ili plućnog edema. Aspiracije dišnog puta se ograničavaju zbog moguće ozljede traheje i bronha.²⁴

Klinički tijek

Većina dojenčadi postupno se oporavlja kroz 2 – 4 mjeseca nakon postavljanja dijagnoze BPD-a. Kako se s rastom poboljšava plućna funkcija, mogu se odvojiti od CPAP-a ili HFNC-a s dodatnim kisikom samo na dodatni kisik, sve do održavanja odgovarajuće oksigenacije pri udisanju sobnog zraka.

Neka dojenčad razvije tešku BPD koja dovodi do dulje ovisnosti o respiratoru.⁵⁷ Njihov klinički tijek u prvih nekoliko tjedana nakon rođenja uključuje izrazitu nestabilnost s promjenama satO_2 i povremenim epizodama akutnog pogoršanja koje zahtijevaju pojačanu ventilacijsku potporu.⁵⁸ Izražena nestabilnost obično se polako poboljšava nakon četiri do šest tjedana. Međutim, neka od te dojenčadi zahtijevaju respirator ili dodatni kisik i nakon šest mjeseci starosti.

Plućna arterijska hipertenzija sve se više prepoznaje kao važna komplikacija povezana s BPD-om. Drugi res-

piratorni komorbiditeti i komplikacije koje se viđaju u dojenčadi s BPD-om jesu bronhospazam, stečena traheobronhomalacija, subglotična stenoza i aspiracije.

Nerespiratorni komorbiditeti povezani s BPD-om uključuju bakterijsku sepsu i meningitis, ozljedu mozga (intraventrikularno krvarenje ili cistična periventrikularna leukomalacija), značajan otvoreni arterijski duktus (kirurško ili medicinsko zatvaranje), nekrotizirajući enterokolitis (NEC) i retinopatiju nedonoščadi.⁵⁷

Zaključak

BPD je i dalje značajan uzrok morbiditeta novorođenčadi rođene s vrlo malom gestacijom i porođajnom masom. Postoji potreba za standardiziranom definicijom BPD-a koja bi idealno trebala uključivati više trenutno korištenih terapija kao što je HFNC, definirati težinu i predvidjeti dugoročni morbiditet. Unatoč naporetka u razumijevanju patogeneze BPD-a, relativno mali broj dostupnih terapijskih postupaka podržan je znanstvenim dokazima visoke kvalitete. Nove terapijske mogućnosti koje bi spriječile i ublažile težinu BPD-a potencijalno bi mogle promijeniti ishode zdravstvene skrbi za sve veću populaciju nedonoščadi vrlo niske porodne težine.

LITERATURA

- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276(7):357–68.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S i sur. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. *JAMA.* 2015;314(10):1039–51.
- Lui K, Lee SK, Kusuda S i sur. International Network for Evaluation of Outcomes (iNeo) of neonates Investigators. Trends in outcomes for neonates born very preterm and very low birth weight in 11 high-income countries. *J Pediatr.* 2019;215:32–40.e14.
- Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med.* 2017;6(1):4.
- Jobe AH. Animal Models, Learning Lessons to Prevent and Treat Neonatal Chronic Lung Disease. *Frontiers in medicine.* 2015;2:49.
- Holzfurtner L, Shahzad T, Dong Y, Rekers L, Selting A, Staude B i sur. When inflammation meets lung development—an update on the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Mol Cell Pediatr.* 2022;9(1):7.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC i sur. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443–56.
- Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, Profit J, Shaw GM, Gould JB i sur. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatr.* 2015;169(2):e143676.
- Adams M, Bassler D, Bucher HU, Roth-Kleiner M, Berger TM, Braun J i sur. Swiss Neonatal Network and the Vermont Oxford Network. Variability of Very Low Birth Weight Infant Outcome and Practice in Swiss and US Neonatal Units. *Pediatrics.* 2018 May;141(5):e20173436.
- Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O’Shea TM, Allred EN, Karna P i sur. Extremely Low Gestational Age Newborn Study Investigators. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics.* 2009;124(3):e450–8.
- Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M i sur. Canadian Neonatal Network and Canadian Neonatal Follow-Up Network Investigators. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Effect of Changing Panoply of Respiratory Support for Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* 2017;171(3):271–9.
- Steinhorn R, Davis JM, Göpel W, Jobe A, Abman S, Laughon M i sur. International Neonatal Consortium. Chronic Pulmonary Insufficiency of Prematurity: Developing Optimal Endpoints for Drug Development. *J Pediatr.* 2017;191:15–21.e1.
- Wang SH, Tsao PN. Phenotypes of bronchopulmonary dysplasia. *Int J Mol Sci*2020;21:6112.
- Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr.* 1989;115(1):115–20.
- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988;82(4):527–32.
- Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Krueyer L, O’Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics.* 1999;104(6):1345–50.
- Poindexter BB, Feng R, Schmidt B, Aschner JL, Ballard RA, Hamvas A i sur. Prematurity and Respiratory Outcomes Program. Comparisons and Limitations of Current Definitions of Bronchopulmonary Dysplasia for the Prematurity and Respiratory Outcomes Program. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(12):1822–30.
- Jensen EA, Wright CJ. Bronchopulmonary Dysplasia: The Ongoing Search for One Definition to Rule Them All. *J Pediatr.* 2018;197:8–10.
- Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA i sur. National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2005;116(6):1353–60.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723–9.
- Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE i sur. Bronchopulmonary Dysplasia Collaborative. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2017;181:12–28.e1.
- Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med.* 2017;132:170–177.
- Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV i sur. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* 2018;197:300–308.
- Stark AR, Eichenwald EC. Bronchopulmonary dysplasia: Management. In: UpToDate, Post TW (Ed). UpToDate.

- Walthman MA; UpToDate Inc. <http://uptodate.com> (pristupljeno 20. studenog 2023.)
25. *Aslam M, Baveja R, Liang OD, Fernandez-Gonzalez A, Lee C, Mitsialis SA i sur.* Bone marrow stromal cells attenuate lung injury in a murine model of neonatal chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:1122–30.
 26. *Auten RL, Mason SN, Auten KM, Brahmajothi M.* Hyperoxia impairs postnatal alveolar epithelial development via NADPH oxidase in newborn mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297:L134–42.
 27. *Balasubramaniam V, Mervis CF, Maxey AM, Markham NE, Abman SH.* Hyperoxia reduces bone marrow, circulating, and lung endothelial progenitor cells in the developing lung: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292:L1073–84.
 28. *Coalson JJ.* Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol.* 2003;8:73–81.
 29. *Burri PH.* Structural aspects of postnatal lung development – alveolar formation and growth. *Biology of the neonate.* 2006;89(4):313–322.
 30. *Baker CD, Alvira CM.* Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration. *Current opinion in pediatrics.* 2014;26(3):306–14.
 31. *Speer CP.* Pulmonary inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2006 May;26 Suppl 1:S57–62; discussion S63–4.
 32. *Speer CP.* Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):354–62.
 33. *Mourani PM, Abman SH.* Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(3):329–37.
 34. *Rossor T, Greenough A.* Advances in paediatric pulmonary vascular disease associated with bronchopulmonary dysplasia. *Exp Rev Respir Med.* 2015;9(1):35–43.
 35. *Carraro S, Filippone M, Da Dalt L, Ferraro V, Maretti M, Bressan S i sur.* Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. *Early Hum Dev.* 2013;2013(89 Suppl 3):S3–S5.
 36. *Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stevenson DK i sur.* NICHD Neonatal Research Network, Bethesda, MD. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol.* 2008;28(6):420–6.
 37. *Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB i sur.* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *N Engl J Med.* 2017;376(7):617–28.
 38. *Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A i sur.* National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics.* 2004;114(5):1305–11.
 39. *Hadchouel A, Durrmeyer X, Bouzigon E, Incitti R, Huusko J, Jarreau PH, Lenclen R i sur.* Identification of SPOCK2 as a susceptibility gene for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1164–70.
 40. *Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH i sur.* Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):78.
 41. *Perrone S, Tataranno ML, Buonocore G.* Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Neonatol.* 2012;1(3):109–14.
 42. *Madurga A, Miziková I, Ruiz-Camp J, Morty RE.* Recent advances in late lung development and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013;305(12):L893–905.
 43. *Eichenwald EC, Stark AR.* Bronchopulmonary dysplasia: Definition, pathogenesis, and clinical features. In: UpToDate, Post TW (Ed). UpToDate. Walthman MA; UpToDate Inc. <http://uptodate.com> (pristupljeno 25. studenog 2023.)
 44. *Semple T, Akhtar MR, Owens CM.* Imaging Bronchopulmonary Dysplasia-A Multimodality Update. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:88.
 45. *Oei JL, Vento M.* Is There a “Right” Amount of Oxygen for Preterm Infant Stabilization at Birth? *Front Pediatr.* 2019;7:354.
 46. *Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V.* Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ.* 2021;375:n1974.
 47. *Keszler M.* Volume-targeted ventilation: one size does not fit all. Evidence-based recommendations for successful use. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(1):F108–F112.
 48. *Jensen EA, Foglia EE, Schmidt B.* Evidence-Based Pharmacologic Therapies for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Application of the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology. *Clin Perinatol.* 2015;42(4):755–79.
 49. *Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL.* Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):CD001146.
 50. *Watterberg KL; American Academy of Pediatrics.* Committee on Fetus and Newborn. Policy statement--postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2010;126(4):800–8.
 51. *Tan C, Sehgal K, Sehgal K, Krishnappa SB, Sehgal A.* Diuretic use in infants with developing or established chronic lung disease: A practice looking for evidence. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(8):1189–93.
 52. *Albertine KH.* Progress in understanding the pathogenesis of BPD using the baboon and sheep models. *Semin Perinatol.* 2013;37(2):60–8.
 53. *Ng G, da Silva O, Ohlsson A.* Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):CD003214.
 54. *Duijts L, van Meel ER, Moschino L, Baraldi E, Barnhoorn M, Bramer WM i sur.* European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900788.
 55. *Uberos J, Jimenez-Montilla S, Molina-Oya M, García-Serrano JL.* Early energy restriction in premature infants and bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *Br J Nutr.* 2020;123(9):1024–31.
 56. *Dicky O, Ehlinger V, Montjoux N, Gremmo-Féger G, Sizun J, Rozé JC i sur.* EPIPAGE 2 Nutrition Study Group; EPINUTRI Study Group. Policy of feeding very preterm infants with their mother’s own fresh expressed milk was associated with a reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 2017;106(5):755–62.
 57. *Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE i sur.* Bronchopulmonary Dysplasia Collaborative. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2017;181:12–28.e1.
 58. *Martin RJ, Di Fiore JM, Walsh MC.* Hypoxic Episodes in Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol.* 2015;42(4):825–38.