GRABARCZYK, Aleksandra, JAREMEK, Anna, KĘPA, Joanna, KANDEFER, Norbert, WYSZKOWSKI, Michał, PAWLAK, Anna, GRAD, Sylwia, GREGOREK, Małgorzata and GREGOREK, Paweł. Bronchopulmonary dysplasia – a new perspective on prevention and treatment. Journal of Education, Health and Sport. 2023;41(1):130-148. eISSN 2391-8306. DOI http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.41.01.011
https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45033
https://zenodo.org/record/8219243

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).
Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159.
Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.
(http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 12.07.2023. Revised:30.07.2023. Accepted: 06.08.2023. Published: 08.08.2023.

Bronchopulmonary dysplasia – a new perspective on prevention and treatment

Dysplazja oskrzelowo-płucna - nowe spojrzenie na diagnostykę i leczenie

Aleksandra Grabarczyk

Stefan Kardynał Wyszyński Province Specialist Hospital in Lublin, 100 Aleja Kraśnicka, 20-718 Lublin.

https://orcid.org/0009-0002-2232-2265

grabarczykaleksandra@wp.pl

Anna Jaremek

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

https://orcid.org/0009-0002-7787-7938

jaremek.ann@gmail.com

Joanna Kępa

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

https://orcid.org/0009-0007-2951-6018

joannakepa93@gmail.com

Norbert Kandefer

Medical University of Lublin, 1 Al. Racławickie, 20-059 Lublin.

https://orcid.org/0009-0007-3743-5939

norbert.kandefer@gmail.com

Michał Wyszkowski

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

https://orcid.org/0009-0003-1125-4014

mwyszkowski93@gmail.com

Anna Pawlak

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

https://orcid.org/0009-0009-8502-4987

annagul238@gmail.com

Sylwia Grad

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

https://orcid.org/0009-0008-3833-5398

sgrad971111@gmail.com

Małgorzata Gregorek

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

https://orcid.org/0009-0009-5964-6897

malkurek.94@gmail.com

Paweł Gregorek

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

https://orcid.org/0000-0001-5678-2054

paw.greq.konta@gmail.com

ABSTRACT

Introduction

Premature birth is one of the most common problems in neonatal care and affects from 6 to 14% of pregnancies (frequency depends on geographical factors) [1]. Prematurity is the cause of almost half of deaths of children younger than 5 years old [3]. The most frequent and one of the most severe risks of preterm births is bronchopulmonary dysplasia (also called a chronic lung disease in some sources).

Aim of the study

The aim of this study is to collect data on both new and traditional ways of prevention and treatment of chronic lung disease in a population of infants born preterm (<37 weeks of gestational age).

Materials and methods

The work was created based on the articles available in PubMed and Google Scholar databases and available scientific literature. Publications were searched in English and Polish

using the following keywords: bronchopulmonary dysplasia, chronic lung disease of the newborns, pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia, stem cells in bronchopulmonary dysplasia.

Results

Although bronchopulmonary dysplasia is a common problem among children born preterm, there is still a limited amount of possibilities of prevention and treatment of this condition. There are a few definitions of BPD and there aren't any widely used biomarkers of bronchopulmonary dysplasia. That's why the diagnosis isn't always obvious. Despite efforts of scientists, many children with this condition suffer from both short-term and long-term consequences, such as frequent infections, asthma and impaired growth and neurodevelopment.

Summary

In the last twenty years the survival rate of children born preterm rapidly increased thank to the development of neonatal care. Up to 20% of children born with body weight less than 1500g will develop bronchopulmonary dysplasia. That is why there is a need for further research on the topic of bronchopulmonary dysplasia management, especially when it comes to biomarkers, use of mesenchymal stem cells and treatment of pulmonary hypertension.

Keywords

Bronchopulmonary dysplasia; chronic lung disease; preterm birth; neonatal care; stem cells; pulmonary hypertension;

ABSTRAKT

Wstęp

Poród przedwczesny jest jednym z najpowszechniejszych problemów w opiece okołoporodowej i dotyczy od 6 do 14% ciąż (częstość występowania zjawiska zależy od czynników geograficznych) [1]. Powikłania związane z niedojrzałością płodu w momencie porodu odpowiadają za blisko 50% zgonów dzieci do piątego roku życia [3]. Jednym z

najczęstszych i najpoważniejszych następstw porodu przedwczesnego jest dysplazja oskrzelowo-płucna (przez niektórych autorów nazywana także przewlekłą chorobą płuc).

Cel pracy

Celem tej prac jest zebranie i podsumowanie dostępnych danych o stosowanych obecnie i nowych metodach zapobiegania i leczenia dysplazji oskrzelowo-płucnej w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych (<37 tygodnia życia płodowego).

Materiały i metody

Przegląd aktualnego piśmiennictwa z użyciem baz danych PubMed i Google Scholar oraz powszechnie dostępnej literatury naukowej. Publikacje były przeszukiwane w języku angielskim i polskim z użyciem poniższych słów kluczowych: dysplazja oskrzelowo-płucna (bronchopulmonary dysplasia), przewlekła choroba płuc noworodków (chronic lung disease of the newborns), nadciśnienie płucne w dysplazji oskrzelowo-płucnej (pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia), komórki macierzyste w dysplazji oskrzelowo płucnej (stem cells in bronchopulmonary dysplasia).

Wyniki

Pomimo że dysplazja oskrzelowo-płucna jest powszechnym problemem wśród dzieci przedwcześnie urodzonych, możliwości prewencji i leczenia tego schorzenia pozostają ograniczone. W użyciu pozostaje kilka definicji dysplazji oskrzelowo-płucnej, ponadto nie istnieją powszechnie uznane biomarkery tej choroby. Z tego względu postawienie diagnozy może przysparzać trudności. Pomimo wysiłków naukowców, wiele dzieci z BPD w wywiadzie cierpi z powodu krótko- i długotrwałych powikłań, takich jak częste infekcje, astma oskrzelowa, upośledzenie wzrostu i zaburzenia neurorozwojowe.

Wnioski

W ostatnich dwudziestu latach przeżywalność dzieci przedwcześnie urodzonych gwałtownie wzrosła dzięki rozwojowi opieki okołoporodowej. Nawet u blisko 20% dzieci z masą urodzeniową poniżej 1500g rozwija się dysplazja oskrzelowo-płucna. Dlatego potrzebne są dalsze badania na temat profilaktyki i leczenia BPD, szczególnie w zakresie wykrywania biomarkerów, użycia mezenchymalnych komórek macierzystych i leczenia towarzyszącego nadciśnienia płucnego.

Słowa kluczowe

Dysplazja oskrzelowo-płucna; przewlekła choroba płuc; poród przedwczesny; opieka okołoporodowa; komórki macierzyste; nadciśnienie płucne;

Wstęp

Dysplazja oskrzelowo-płucna, nazywana też przewlekłą chorobą płuc noworodków jest jedną z najpoważniejszych konsekwencji porodu przedwczesnego i może dotykać nawet ok. 20% dzieci urodzonych z bardzo niską lub ekstremalnie niską masą ciała (<1500g). U dzieci tych występuje przedłużona zależność od zewnętrznej podaży tlenu, w radiogramach często widoczne są zmiany struktury płuc, a klinicznie obserwuje się zwiększony wysiłek oddechowy, częste bezdechy oraz obturację oskrzeli. Pomimo powszechności występowania schorzenia jakim jest dysplazja oskrzelowo-płucna, możliwości w zakresie diagnostyki oraz leczenia dotkniętych nią dzieci nadal pozostają ograniczone. Ponadto nadal nie wiadomo jakie dokładnie czynniki wpływają na fakt, iż BPD rozwija się tylko w części populacji dzieci urodzonych przedwcześnie lub z bardzo niską urodzeniową masą ciała. Naszym celem było podsumowanie dostępnej wiedzy na temat obecnie stosowanych i będących przedmiotem badań metod diagnostyki, profilaktyki i leczenia dysplazji oskrzelowo-płucnej.

Kryteria diagnostyczne

Pierwsze wzmianki o dysplazji oskrzelowo-płucnej pochodzą z 1967 roku gdy Northway, Rosen i Porter nazwali tak nową chorobę płuc obserwowaną u dzieci przedwcześnie urodzonych opierając się na obrazie histopatologicznym płuc dzieci [1]. Zauważono wówczas, iż stan ten występuje głównie u dzieci leczonych tlenem w wysokim stężeniu przy użyciu wentylacji mechanicznej. Obecnie zarówno definicja jak i kryteria diagnostyczne BPD (dysplazji oskrzelowo-płucnej) nadal wzbudzają kontrowersje i stanowią wyzwanie dla współczesnej neonatologii. Prosta definicja określająca BPD jako konieczność stosowania tlenoterapii pomimo ukończenia 36 tygodnia życia płodowego może prowadzić do opóźnienia rozpoznania oraz wprowadzenia leczenia. Według konsensusu NICHD kryteria

diagnostyczne obejmują dzieci urodzone <32 tygodnia życia płodowego, wymagające wentylacji tlenem w stężeniu >21% przez okres dłuższy niż 28 dni [7]. Stopień ciężkości dysplazji oskrzelowo-płucnej ocenia się w 36 tygodniu życia płodowego lub w dniu wypisu ze szpitala, za wiążącą przyjmując datę, która nastąpi wcześniej [7].

Stopień dysplazji	Definicja
Łagodna	Brak konieczności stosowania stężeń tlenu poniżej 21%
Umiarkowana	Konieczność leczenia tlenem w stężeniu <30%
Ciężka	Konieczność leczenia tlenem w stężeniu co najmniej 30% lub stosowania CPAP lub wentylacja mechaniczna

Tabela 1. *Ocena stopnia zaawansowania dysplazji oskrzelowo-płucnej*

Epidemiologia

Dane dotyczące częstości występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej są zróżnicowane ze względu na czynniki geograficzne – na obserwowane rozbieżności wpływają różnice w standardach opieki okołoporodowej oraz czynniki genetyczne [1]. Częstość występowania BPD jest odwrotnie proporcjonalna do wieku płodowego i masy ciała noworodka przy porodzie. Wg zgromadzonych danych dysplazja oskrzelowo-płucna dotyczyła od 13,2% do 18% dzieci z urodzeniową masą ciała poniżej 1500g w Europie i 19-23% takich noworodków w Stanach Zjednoczonych [7].

Etiologia

Obecnie uważa się, że za rozwój dysplazji oskrzelowo-płucnej odpowiadają uszkodzenia struktury płuc zarówno w okresie prenatalnym, jak i po urodzeniu dziecka [1].

Najważniejszymi czynnikami ryzyka rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej jest poród przedwczesny i niska masa urodzeniowa noworodka. Około 80% noworodków urodzonych między 22 a 24 tygodniem życia płodowego rozwinie dysplazję oskrzelowo-płucną, przy czym wśród dzieci urodzonych w 28 hbd stan ten dotyczy już tylko ok. 20% noworodków [1]. Ponadto kluczowe znaczenie ma uszkodzenie płuc podczas wentylacji mechanicznej noworodka po urodzeniu, szczególnie długotrwałej, z zastosowaniem dużych objętości oddechowych i wysokich stężeń tlenu [8]. Wiele badań wykazało także, że czynnikiem

zwiększającym zarówno prawdopodobieństwo wystąpienia BPD, jak i śmiertelność w jej przebiegu jest rozwój nadciśnienia płucnego. Pomimo rozwoju opieki neonatologicznej oraz wcześnie wykonywanego badania ECHO u wcześniaków, PH (pulmonary hypertension) pozostaje powszechnym problemem na oddziałach intensywnej opieki noworodka [4]. Niektóre badania wskazują także na udział zaburzeń rozwoju unaczynienia łożyska w rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej [5]. Ryzyko to ma wynikać z zaburzeń w zakresie szlaków metabolicznych naczyniowych czynników wzrostu oraz funkcjonowania endotelialnych komórek progenitorowych (Cap1, Cap2) oraz komórek tworzących kolonie śródbłonka (ECFC) [5]. Dane z badań przedklinicznych wskazują na możliwość wykorzystania tej zależności w rozwoju terapii celowanej BPD z użyciem miRNA, lecz dostępne obecnie dane na ten temat są niewystarczające. Innymi czynnikami zwiększającymi ryzyko BPD są palenie tytoniu przez ciężarną, płeć męska płodu, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu (IUGR), zapalenie błon płodowych i łożyska (udowodniono wpływ *Ureoplasma* i *Mycoplasma* na rozwój chorioamnonitis i w rezultacie BPD [8]), rzucawka i stan przedrzucawkowy u ciężarnej [13], a także czynniki etniczne i genetyczne. Badania przeprowadzone w latach 2015-2017 na modelach mysich wykazały obecność 60 genów mogących odpowiadać za uszkodzenie struktury tkanki płucnej odpowiadające zmianom obserwowanym w przebiegu BPD [12]. Według niektórych autorów ryzyko rozwoju BPD może zwiększać obecność przetrwałego przewodu tętniczego, stan septyczny u noworodka, a także podwyższony poziom białek ostrej fazy RANTES [1].

Profilaktyka

W zapobieganiu rozwojowi dysplazji oskrzelowo-płucnej kluczowe znaczenie ma opieka okołoporodowa. Istnieją dowody na zmniejszoną częstość występowania BPD u dzieci matek, u których stosowano glikokortykosteroidy przy zagrażającym porodzie przedwczesnym [9], chociaż wyniki badań w tej sprawie nie są jednoznaczne [18]. Postępowanie takie przyspiesza dojrzewanie płuc noworodka, ale nadal istnieje konieczność rozszerzenia badań w tej dziedzinie na populacji polskiej. Ponadto kluczowe znaczenie ma zapobieganie uszkodzeniu płuc podczas wspomagania wentylacji u noworodka po urodzeniu - należy unikać zbyt wysokich stężeń tlenu oraz zbyt dużych objętości oddechowych. Badania wykazały lepsze rezultaty u noworodków wentylowanych aparatem Neopuff niż workiem AMBU [8,9]. Ponadto udowodniono obniżenie częstości wystąpienia uszkodzenia

płuc i konieczności intubacji i wentylacji mechanicznej u dzieci wentylowanych przy użyciu CPAP (Continous Positive Airway Pressure). [8,9]. Ponadto techniką wspomagającą prawidłowy rozwój pęcherzyków płucnych i w rezultacie zapobiegającą rozwojowi dysplazji oskrzelowo-płucnej jest dotchawicze podanie surfaktantu. Zgodnie z ustaleniami międzynarodowych grup eksperckich zaleca się jego podaż u dzieci urodzonych <26 hbd, a także, jeśli matka nie otrzymywała przed porodem GKS lub wystąpiła konieczność intubacji dziecka [10]. Jedną z najlepiej przebadanych technik o udowodnionym wpływie na redukcję ilości zachorowań na dysplazję oskrzelowo-płucną jest podaż kofeiny [1,2]. Działanie takie zmniejsza częstość stosowania intubacji i wentylacji mechanicznej u noworodków, ponadto ogranicza występowanie późnych zaburzeń funkcjonowania układu oddechowego. Badania przeprowadzone w 2020 roku na modelach zwierzęcych z wykorzystaniem królików przedwcześnie urodzonych wykazały, iż zastosowanie simwastatyny może redukować ryzyko uszkodzeń płuc i rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej podczas stosowania wentylacji mechanicznej, w tym przy użyciu wysokich stężeń tlenu [6]. Dotychczas nie ma dowodów na istnienie takiej samej zależności u ludzi. Dostępne są również badania wpływu antybiotyków takich jak makrolidy i erytromycyna na zapobieganie rozwojowi dysplazji oskrzelowo-płucnej, jednak wykazały one ograniczoną skuteczność takiego postępowania [2]. Innymi substancjami, których skuteczność w profilaktyce BPD jest obecnie badana są: kwas askorbinowy, tokoferol, N-acetylocysteina, inozytol, antagoniści receptorów leukotrienowych, pentoksyfilina, a także rekombinowane ludzkie białko Clara cell 10 [2]. Obecnie jednak brak jest wystarczających dowodów, by potwierdzić skuteczność terapeutyczną wyżej wymienionych strategii.

Istotne w zapobieganiu BPD jest także takie żywienie, aby utrzymać przyrost masy ciała pacjenta na poziomie 15 g/kg mc/ dobę [8]. W praktyce utrzymanie takiego tempa wzrostu u wcześniaków bywa trudne i stanowi wyzwanie dla personelu oddziałów neonatologicznych. Ponadto badania wykazały, że nadmierna podaż płynów może zwiększać ryzyko rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej u dzieci urodzonych z masą ciała <1500g. Stąd zaleca się u tych pacjentów restrykcję podaży płynów do 120 ml/kg/24 godziny. Niektórzy autorzy zalecają dodatkowo stosowanie diuretyków, ale brak jednoznacznych dowodów na skuteczność takiego postępowania [25].

Leczenie

Istotnym problemem klinicznym jest szybkie określenie grupy pacjentów, u których może rozwinąć się dysplazja oskrzelowo- płucna. W tym celu trwają badania nad określeniem biomarkerów wskazujących na możliwość rozwoju tej choroby. Niestety obecnie nie znaleziono czynników na tyle czułych i swoistych, by móc je zastosować w praktyce klinicznej. Nadzieje pokładane są w wykorzystaniu cząstek KL6, CC16 oraz stężenia etCO (end-tidal carbon monoxide) [14]. W tabeli 2 zamieszczono inne potencjalne biomarkery mogące stanowić w przyszłości punkt uchwytu w leczeniu i diagnostyce BPD. Ponadto wykazano, iż końcowowydechowe stężenia tlenku węgla (etCO) korespondują z ryzykiem rozwoju powikłań neurorozwojowych u dzieci z wywiadem dysplazji oskrzelowo-płucnej [15].

BIOMARKER	CZUŁOŚĆ	SWOISTOŚĆ
CC16	85,7%	82,6%
CRP	37,5%	100%
E-selektyna	83,3%	75%
KL-6	79%/84% (w zależności od badania)	80%/83%
enzymy lizosomalne: β - D - glukuronidaza, β-D-galaktozydaza, α-D-galaktozydaza, α-D-glukuronidaza N-acetylo-b-D - glukozaminidaza	91%	88%
Liczba neutrofili	56%	90%
Lipokaina 2 (białko NGAL)	94%	85%
Łożyskowy ludzki czynnik wzrostu (PLGF)	95%	53%
Sgp 130	82%	60%
IL-6 (aspirat z tchawicy)	73%	71%

IL-8 (aspirat z tchawicy)	60%	94%
Czynnik wzrostu keratynocytów (KGF)	51%	86%
NT – proBNP (mocz)	83% w 7 dniu życia, 80% w 14 dniu życia	Brak danych
etCO	80%/66%/87% (pod uwagę wzięto trzy badania)	92%/100%/100%

Tabela 2. *Potencjalne biomarkery w diagnostyce i leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej*

Ze względu na poważne działania niepożądane (głównie ograniczenie wzrostu i neurorozwoju), kontrowersyjną metodą stosowaną u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną pozostaje podawanie kortykosteroidów noworodkom. Jest to metoda nadal powszechnie praktykowana na oddziałach neonatologicznych – w zależności od kraju stosowana jest u 3,1% do 49,4% dzieci urodzonych między 24 a 29 tygodniem życia płodowego [19]. Badania z zastosowaniem hydrokortyzonu wykazały zwiększoną przeżywalność noworodków z BPD, u których zastosowano tę substancję, jednak autorzy zwrócili uwagę na częstsze występowanie w grupie badawczej powikłań septycznych oraz perforacji przewodu pokarmowego [20]. Natomiast duże międzyośrodkowe badanie przeprowadzone na grupie 863 noworodków z wykorzystaniem budezonidu wykazały, że jego podaż zmniejsza ryzyko rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej, ale nie wpływa na śmiertelność ani długotrwałą poprawę jakości życia [21].

Inną uznaną metodą leczenia dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, szczególnie z towarzyszącym nadciśnieniem płucnym jest wziewna podaż tlenku azotu (NO). Jednak dane z 12 przeprowadzonych badań na populacji 3298 noworodków przedwcześnie urodzonych wykazały, iż takie postępowanie nie zmniejsza ani śmiertelności, ani ryzyka poważnych powikłań neurologicznych w tej grupie chorych, stąd brak wskazań do stosowania tej substancji u dzieci z BPD [22].

W leczeniu nadciśnienia płucnego u pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną przebadane zostały tylko niektóre z metod stosowanych u osób dorosłych. W farmakoterapii najszersze zastosowanie ma Sildenafil, w niektórych przypadkach w połączeniu z Bosentanem. Dostępne są ograniczone dane wskazujące na korzyści z użycia Iloprostu oraz Macitentanu [4]. Obecnie nie ma danych o stosowaniu w populacji dzieci z BPD substancji takich jak

Tadalafil, Riociguat, Ambrisentan, Epoprostenol, Trepostinil [4]. U dzieci z nadciśnieniem płucnym i dysplazją oskrzelowo-płucną zastosowanie mają także diuretyki takie jak hydrochlorotiazyd oraz spironolakton, jednak ich użycie musi być każdorazowo dokładnie przeanalizowane ze względu na potencjalne działania niepożądane - ograniczenie wzrostu dziecka oraz ryzyko rozwoju choroby metabolicznej kości.

W leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej znaczenie ma także postępowanie żywieniowe - należy zapewnić podaż białka na poziomie 3,5-4 g/kg mc/24h od urodzenia, podaż długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów żółciowych tak szybko jak to możliwe oraz suplementację witaminy A (u dzieci z masą urodzeniową poniżej 1 kg udowodniono pozytywny wpływ suplementacji 5000 IU witaminy A i.m. 3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie) [8,11].

Wykorzystanie komórek macierzystych w terapii dysplazji oskrzelowo-płucnej

Badania wykonywane na modelach zwierzęcych wskazują na możliwość wykorzystania mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) w leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej. Pierwsze dostępne badania kliniczne są obiecujące i wskazują na bezpieczeństwo stosowania terapii u ludzi – próby te były jednak wykonywane na niewielkiej grupie badawczej (12 noworodków). Komórki mezenchymalne mogą mieć znaczącą rolę w prawidłowym rozwoju płuc płodu, a w efekcie w etiopatogenezie dysplazji oskrzelowo-płucnej. Komórki te narażone w badaniach in vitro na wysokie stężenia tlenu (symulowano warunki wentylacji mechanicznej u dzieci przedwcześnie urodzonych) wykazywały zaburzenia funkcjonowania w zakresie ścieżek odpowiedzialnych za rozwój pęcherzyków płucnych i naczyń płucnych. Zmiany te odpowiadały tym występującym w przebiegu BPD [3]. Obecnie eksperci postulują, by komórki macierzyste wykorzystywane w terapii noworodków pochodziły z krwi pępowinowej i były podawane dotchawiczo, choć nadal badane są inne źródła i drogi podania MSC (mesenchymal stem cells). Należy także pamiętać o potencjalnych działaniach niepożądanych, trudnościach z pozyskiwaniem komórek macierzystych na szeroką skalę i o fakcie, iż mimo pozytywnych rezultatów w próbach przedklinicznych, wiele badań z użyciem mezemchymalnych komórek macierzystych w populacji osób dorosłych wykazało brak oczekiwanych rezultatów terapeutycznych.

Długotrwałe następstwa

U dzieci, u których w okresie noworodkowym rozwinęła się dysplazja oskrzelowo-płucna często występują długotrwałe następstwa i zaburzenia funkcjonowania układu oddechowego. Pacjenci ci mają skłonność do powtarzających się epizodów obturacji oskrzeli i uporczywego kaszlu. Według statystyk najczęstszą przyczyną jest zakażenie wirusem RSV (respiratory syncytial virus). Dlatego zaleca się, by w okresie zwiększonej zachorowalności (w Polsce jest to okres między listopadem a kwietniem) u dzieci urodzonych przed 28 hbd i tych z BPD w wywiadzie stosować w ramach profilaktyki przeciwciało monoklonalne – paliwizumab [11]. Badania wykazały, iż u większości dzieci, które w niemowlęctwie przeszły ciężką postać dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie wczesnoszkolnym występują nieprawidłowości w zakresie parametrów spirometrycznych (obniżony przepływ maksymalny i wydechowy pierwszosekundowy) oraz zwiększone ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej [8]. w 11 roku życia w zdjęciach RTG płuc u 86% dzieci z porodem przedwczesnym i BPD w wywiadzie obserwowano zmiany rozedmowe z obecnością co najmniej jednego pęcherza [7].

Ponadto dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną w wywiadzie częściej wymagają ponownych hospitalizacji niż dzieci urodzone o czasie lub przedwcześnie, u których nie wystąpiła BPD [25].

Ponadto, badania wykazały, iż rozwój dysplazji oskrzelowo-płucnej jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań neurorozwojowych – dzieci te w badaniach wykazywały słabsze zdolności motoryczne, poznawcze i osiągały słabsze wyniki w szkole w porównaniu do swoich rówieśników [16]. Rozwój BPD zwiększa także ryzyko poważnych powikłań neurologicznych u noworodków, takich jak krwotoki dokomorowe, czy encefalopatia niedotleniowo-niedokrwienna [17]. Ponadto w okresie niemowlęcym u dzieci z BPD leczonych intensywną tlenoterapią częściej niż w populacji ogólnej występują retinopatia, bezdechy, a także zespół nagłej śmierci niemowlęcia [2,7].

Warto także zaznaczyć, iż u byłych wcześniaków z dysplazją oskrzelowo-płucną w wywiadzie w dorosłym życiu występuje zwiększone ryzyko zaburzeń funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego, takich jak nadciśnienie tętnicze (częściej u kobiet), zaburzenia lipidowe (częściej u mężczyzn) oraz upośledzona funkcja skurczowa prawej komory serca [23,24].

Podsumowanie

Poprawa w zakresie opieki okołoporodowej nad ciężarnymi i rozwój neonatologii sprawiły, iż w ostatnich latach znacznie wzrosła przeżywalność dzieci przedwcześnie urodzonych. Obecnie ok. 1,5% noworodków rodzi się z masą ciała poniżej 1500g, a przeżywalność w tej grupie wynosi około 80% [7]. Ze względu na coraz większą przeżywalność w tej grupie pacjentów, wzrasta częstość występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej. Jej rozwój u dziecka może nieść za sobą długotrwałe negatywne konsekwencje, stąd istnieje konieczność dalszych badań nad skuteczną profilaktyką i leczeniem tej choroby. Obecnie celem badań wydaje się być głównie udoskonalanie diagnostyki z użyciem specyficznych bioidentyfikatorów, poszukiwanie punktów uchwytu dla terapii celowanych i rozwój leczenia przy użyciu komórek macierzystych.

Materiały dodatkowe:

Tabela 1. *Ocena stopnia zaawansowania dysplazji oskrzelowo-płucnej*

Tabela 2. *Potencjalne biomarkery w diagnostyce i leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej*

Disclosure

The authors declare that they have no financial or non-financial conflicts of interest that could be perceived as influencing the interpretation of the research findings or the content of this manuscript. This work was conducted independently without any external funding or support.

Autorzy oświadczają, że nie mają żadnych konfliktów interesów finansowych lub niefinansowych, które mogłyby wpływać na interpretację wyników badania ani treść niniejszego manuskryptu. Praca ta została przeprowadzona niezależnie, bez zewnętrznego finansowania ani wsparcia.

Author's contribution

Conceptualization: Aleksandra Grabarczyk

Methodology: Anna Jaremek

Software: Anna Pawlak

Check: Paweł Gregorek, Michał Wyszkowski, and Norbert Kandefer

Formal Analysis: Aleksandra Grabarczyk

Investigation: Aleksandra Grabarczyk

Resources: Norbert Kandefer

Data Curation: Paweł Gregorek

Writing - Rough Preparation: Sylwia Grad

Writing - Review and Editing: Anna Jaremek

Visualization: Joanna Kępa

Supervision: Małgorzata Gregorek

Project Administration: Aleksandra Grabarczyk

Funding Acquisition: Not applicable

All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Funding Statement

The authors declare that there are no conflicts of interest or financial disclosures associated with this scientific work

Institutional Review Board Statement

Not applicable

Informed Consent Statement

Our work did not involve direct human subject research or obtaining their consent for participation in the study

Data Availability Statement

As a review paper, our work does not present new data or analyses. Therefore, there are no specific datasets or data availability to report. The information and findings presented in this review are based on previously published studies, which can be accessed through their respective sources as cited in the reference section.

Conflict of Interest Statement

The authors declare that there are no significant conflicts of interest associated with this research work.

Bibliography:

1. Thébaud, B., Goss, K.N., Laughon, M. *et al.* Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers* **5**, 78 (2019). https://doi.org/10.1038/s41572-019-0127-7
2. Álvarez-Fuente, M., Moreno, L., Mitchell, J.A. *et al.* Preventing bronchopulmonary dysplasia: new tools for an old challenge. *Pediatr Res* **85**, 432–441 (2019). https://doi.org/10.1038/s41390-018-0228-0
3. Rüdiger, M., Kirpalani, H., Steinhorn, R. *et al.* How to introduce MSC-based therapy for the developing lung safely into clinical care?. *Pediatr Res* **88**, 365–368 (2020). https://doi.org/10.1038/s41390-020-0758-0
4. Hansmann, G., Sallmon, H., Roehr, C.C. *et al.* Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* **89**, 446–455 (2021). https://doi.org/10.1038/s41390-020-0993-4
5. Durlak, W., Thébaud, B. The vascular phenotype of BPD: new basic science insights—new precision medicine approaches. *Pediatr Res* (2022). https://doi.org/10.1038/s41390-022-02428-7
6. Salaets, T., Tack, B., Jimenez, J. *et al.* Simvastatin attenuates lung functional and vascular effects of hyperoxia in preterm rabbits. *Pediatr Res* **87**, 1193–1200 (2020). https://doi.org/10.1038/s41390-019-0711-2
7. Edyta Głowacka, Grzegorz Lis, Bronchopulmonary dysplasia — early and long-term pulmonary sequelae, Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 437–445

8. Ewa Helwich, Dysplazja oskrzelowo-płucna [Bronchopulmonary dysplasia], Pediatr Dypl. 2013;17(wyd. spec.): 13-18, Polish
9. Dobrzańska A, Gadzinowski J, Helwich E i wsp., Stanowisko Grupy Ekspertów w sprawie stosowania surfaktantu u noworodków i dzieci. [Guidelines of polish group of experts on use of surfactant in newborns and children], Standardy Med. 2011;4(8): 526-534. Polish
10. Sweet D, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2010 update. Neonatology. 2010; 97:402 - 417.
11. Rutkowska M, Helwich E, Borecka R. Częstość zakażeń układu oddechowego u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną otrzymujących profilaktycznie paliwizumab. [Frequency of respiratory infections among children with bronchopulmonary dysplasia who get paliwizumab as a profilactic measure.] Ped Pol. 2011;86(4):317-325. Polish
12. Surate Solaligue, D. E., Rodriguez-Castillo, J. A., Ahlbrecht, K. & Morty, R. E. Recent advances in our understanding of the mechanisms of late lung development and bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **313**, L1101–L1153 (2017).
13. Hansen AR, Barnés CM, Folkman J, McElrath TF. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr. 2010 Apr;156(4):532-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.10.018. Epub 2009 Dec 14. PMID: 20004912.
14. Zhang ZQ, Huang XM, Lu H. Early biomarkers as predictors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. Eur J Pediatr. 2014 Jan;173(1):15-23. doi: 10.1007/s00431-013-2148-7. Epub 2013 Sep 1. PMID: 23996017.
15. Blok CA, Krediet TG, Kavelaars A, Koopman-Esseboom C, Vreman HJ, Van Bel F. Early end-tidal carbon monoxide levels and neurodevelopmental outcome at 3 years 6 months of age in preterm infants. Dev Med Child Neurol. 2011 Dec;53(12):1113-8. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04110.x. Epub 2011 Sep 20. PMID: 21933176; PMCID: PMC3220782.
16. Cheong JLY, Doyle LW. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol. 2018 Nov;42(7):478-484. doi: 10.1053/j.semperi.2018.09.013. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30401478.

17. Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol. 2006 Aug;30(4):227-32. doi: 10.1053/j.semperi.2006.05.010. PMID: 16860163.
18. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 21;3(3):CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2020 Dec 25;12:CD004454. PMID: 28321847; PMCID: PMC6464568.
19. Nuytten A, Behal H, Duhamel A, Jarreau PH, Mazela J, Milligan D, Gortner L, Piedvache A, Zeitlin J, Truffert P; EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe) Research Group. Evidence-Based Neonatal Unit Practices and Determinants of Postnatal Corticosteroid-Use in Preterm Births below 30 Weeks GA in Europe. A Population-Based Cohort Study. PLoS One. 2017 Jan 23;12(1): e0170234. doi: 10.1371/journal.pone.0170234. Erratum in: PLoS One. 2017 Feb 13;12 (2): e0172408. PMID: 28114369; PMCID: PMC5256868.
20. Shaffer ML, Baud O, Lacaze-Masmonteil T, Peltoniemi OM, Bonsante F, Watterberg KL. Effect of Prophylaxis for Early Adrenal Insufficiency Using Low-Dose Hydrocortisone in Very Preterm Infants: An Individual Patient Data Meta-Analysis. J Pediatr. 2019 Apr; 207:136 - 142.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.004. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30416014.
21. Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Plavka R, Carnielli V, Meisner C, Engel C, Koch A, Kreutzer K, van den Anker JN, Schwab M, Halliday HL, Poets CF; Neonatal European Study of Inhaled Steroids Trial Group. Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):148-157. doi: 10.1056/NEJMoa1708831. PMID: 29320647.
22. Askie LM, Ballard RA, Cutter GR, Dani C, Elbourne D, Field D, Hascoet JM, Hibbs AM, Kinsella JP, Mercier JC, Rich W, Schreiber MD, Wongsiridej PS, Subhedar NV, Van Meurs KP, Voysey M, Barrington K, Ehrenkranz RA, Finer NN; Meta-analysis of Preterm Patients on Inhaled Nitric Oxide Collaboration. Inhaled nitric oxide in preterm infants: an individual-patient data meta-analysis of randomized trials. Pediatrics. 2011 Oct;128(4):729-39. doi: 10.1542/peds.2010-2725. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21930540; PMCID: PMC3387905.
23. Lewandowski AJ, Bradlow WM, Augustine D, Davis EF, Francis J, Singhal A, Lucas A, Neubauer S, McCormick K, Leeson P. Right ventricular systolic dysfunction in

young adults born preterm. Circulation. 2013 Aug 13;128(7):713-20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002583. PMID: 23940387.

24. Sipola-Leppänen M, Vääräsmäki M, Tikanmäki M, Hovi P, Miettola S, Ruokonen A, Pouta A, Järvelin MR, Kajantie E. Cardiovascular risk factors in adolescents born preterm. Pediatrics. 2014 Oct;134(4): e1072-81. doi: 10.1542/peds.2013-4186. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25180275.
25. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. J Transl Med. 2018 Feb 20;16(1):36. doi: 10.1186/s12967-018-1417-7. PMID: 29463286; PMCID: PMC5819643.