

Dominika Paw<sup>1</sup>, Małgorzata Sokołowska<sup>1</sup>, Ewa Głuszcak-Idziakowska<sup>1</sup>,  
Marta Walentowska-Janowicz<sup>2</sup>, Joanna Schreiber-Zamora<sup>1</sup>,  
Bożena Kociszewska-Najman<sup>1</sup>

Otrzymano: 16.06.2021  
Zaakceptowano: 17.03.2022  
Opublikowano: 16.09.2022

## Niestandardowe metody terapeutyczne ciężkiej dysplazji oskrzelowo-płucnej u przedwcześnie urodzonego noworodka – opis przypadku

Non-standard therapeutic methods for severe bronchopulmonary dysplasia in a premature newborn – case report

<sup>1</sup> Klinika Neonatologii i Chorób Rzadkich, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Zakład Radiologii Pediatrycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Małgorzata Sokołowska, ul. Bolkowska 2D/39, 01-466 Warszawa, e-mail: malgorzata.sokolowska95@gmail.com

### ORCID iDs

1. Dominika Paw <https://orcid.org/0000-0002-5733-7822>
2. Małgorzata Sokołowska <https://orcid.org/0000-0002-4929-931X>
3. Ewa Głuszcak-Idziakowska <https://orcid.org/0000-0003-0561-6093>
4. Joanna Schreiber-Zamora <https://orcid.org/0000-0003-2348-0345>
5. Bożena Kociszewska-Najman <https://orcid.org/0000-0002-9498-9918>

### Streszczenie

Dysplazja oskrzelowo-płucna to choroba płuc, która jest najczęstszym powikłaniem wcześniactwa i najczęstszą przewlekłą chorobą płuc u noworodków leczonych mechaniczną wentylacją i/lub tlenoterapią. Dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną narażone są na powikłania sercowo-naczyniowe, takie jak nadciśnienie płucne czy przerost lewej komory serca. Przedstawiony w niniejszym artykule przypadek dotyczy wcześniaka urodzonego w 24. tygodniu ciąży z ciężkim przebiegiem dysplazji oskrzelowo-płucnej, powikłanej nadciśnieniem płucnym, rozedmą śródmiąższową płuc i bullami rozedmowymi. Oprócz standardowych metod terapeutycznych wykorzystywanych w leczeniu tej jednostki chorobowej u opisywanego pacjenta zastosowano niestandardowe postępowanie terapeutyczne, włączając do leczenia L-cytrulinę, co może mieć korzystny wpływ na leczenie powikłań ciężkiego przebiegu dysplazji oskrzelowo-płucnej. Pomimo prawidłowej terapii uniknięcie ciężkich powikłań dysplazji oskrzelowo-płucnej nie zawsze jest możliwe. Obecnie dostępne metody terapeutyczne nie zawsze są w pełni skuteczne i istnieje konieczność dalszego poszukiwania i wdrażania nowych sposobów leczenia w celu obniżenia ryzyka zgonu u niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną i zminimalizowania odległych skutków powikłań tej choroby.

**Słowa kluczowe:** dysplazja oskrzelowo-płucna, nadciśnienie płucne, L-cytrulina, sildenafil

### Abstract

Bronchopulmonary dysplasia is a lung disease that is the most common complication of prematurity and the most common chronic lung disease in neonates treated with mechanical ventilation and/or oxygen therapy. Children with bronchopulmonary dysplasia are at risk of cardiovascular complications, such as pulmonary arterial hypertension and left ventricular hypertrophy. The presented case concerns a premature infant born at 24 weeks gestation with severe bronchopulmonary dysplasia complicated by pulmonary arterial hypertension, interstitial emphysema and emphysema. The patient was subject to non-standard therapeutic procedures including L-citrulline, which may have a beneficial effect on the treatment of complications of severe bronchopulmonary dysplasia. Despite proper treatment, it is not always possible to avoid severe complications of bronchopulmonary dysplasia. Currently, available therapies are not always fully effective and it is necessary to continue searching and implementing new treatments to lower the risk of infant death and minimise long-term complications.

**Keywords:** bronchopulmonary dysplasia, pulmonary arterial hypertension, L-citrulline, sildenafil

## WSTĘP

**D**ysplazja oskrzelowo-płucna (*bronchopulmonary dysplasia*, BPD) to choroba płuc, która jest najczęstszym powikłaniem wcześniactwa i najczęstszą przewlekłą chorobą płuc u niemowląt. Wśród istotnych czynników, które przyczyniają się do nieprawidłowego rozwoju płuc u wcześniaków, wymienia się: wentylację mechaniczną, uraz wywołany tlenoterapią, stan zapalny oraz infekcję wewnątrzmaciczną. Niemowlęta z BPD są narażone na wysokie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie płucne (*pulmonary arterial hypertension*, PAH), przerost lewej komory serca czy nadciśnienie tętnicze<sup>(1)</sup>. Ciężką postać BPD rozpoznaje się w przypadku tlenoterapii trwającej powyżej 28 dni i dodatkowo zapotrzebowania na tlen co najmniej 30% i/lub wsparcia oddechowego kontynuowanego powyżej 36. tygodnia wieku postkonceptyjnego<sup>(2)</sup>.

Zakłócenie rozwoju płuc obserwowane w tej postaci BPD powoduje upośledzenie rozwoju nie tylko dróg oddechowych, ale także układu naczyniowego, w tym naczyń włosowatych, niezbędnych do wymiany gazowej. Mniejsza liczba naczyń krwionośnych może prowadzić do podwyższonego oporu naczyniowego płuc i rozwoju PAH. Badania epidemiologiczne wskazują, że PAH rozwija się u 25% wcześniaków z BPD. Nasilenie BPD dodatkowo koreluje z ryzykiem rozwoju PAH, a w konsekwencji ze zwiększoną śmiertelnością, a także długością i kosztami hospitalizacji<sup>(3)</sup>.

Oprócz niedojrzałości płuc związanej z wcześniactwem bezpośrednio po urodzeniu podczas resuscytacji i stosowania wsparcia oddechowego u dziecka może dojść do urazu, który dodatkowo przyczyni się do ograniczenia wzrostu płuc. Do czynników, które mogą powodować ich dalsze uszkodzenie, zaliczamy infekcje okołoporodowe i wtórne, niedodmę, barotraumę spowodowaną wentylacją mechaniczną oraz stres oksydacyjny. Zaburzenie rozwoju nabłonka dróg oddechowych w BPD prowadzi do niedoborów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), co w konsekwencji zakłóca interakcje komórkowej komunikacji nabłonkowo-śródbłonkowo-mezenchymalnej<sup>(4)</sup>.

Rozpoznawanie i leczenie PAH u chorych z BPD obejmuje podejście wielodyscyplinarne. Echokardiogramy przesiewowe odgrywają ważną rolę nie tylko w diagnostyce, ale także w ocenie odpowiedzi na terapię, zwłaszcza u dzieci z ciężkim BPD. Po wstępnym badaniu przesiewowym metodą referencyjną pozostaje cewnikowanie serca, które powinno być wykonywane przed rozpoczęciem leczenia środkami rozszerzającymi naczynia płucne. Jednak z uwagi na stan chorych z ciężkim BPD i PAH bardziej odpowiednio może być badanie echokardiograficzne ze względu na konieczność stosowania ciągłej intensywnej terapii medycznej, jak również ryzyko potencjalnych powikłań znieczulenia ogólnego<sup>(5)</sup>. Widoczne w echokardiografii dowody na istnienie PAH obserwuje się u 25–37% niemowląt z BPD<sup>(1,5)</sup>.

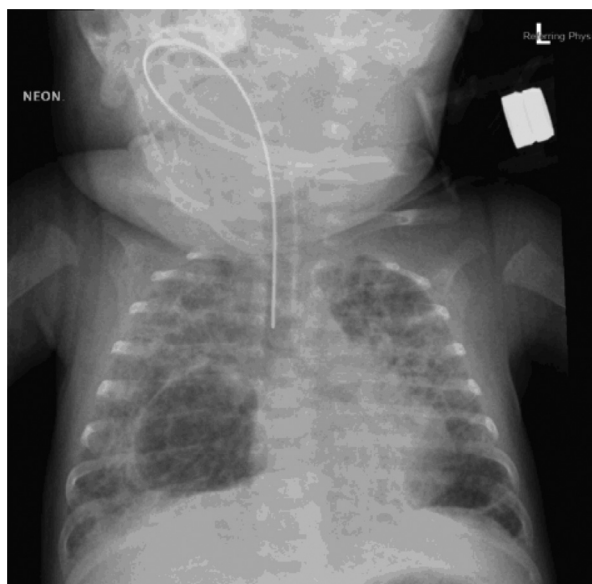
Stosowanie leków rozszerzających naczynia płucne staje się coraz częstsze w populacji noworodków, ale istnieje bardzo niewiele danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tych leków w perspektywie długoterminowej. Do leków rozszerzających naczynia krwionośne innych niż wziewny tlenek azotu zaliczamy głównie sildenafil. Uważa się jednak, że wykorzystanie sildenafilu powinno mieć charakter uzupełniająco i wtórny w stosunku do strategii ochronnych wobec płuc, które zmniejszają ryzyko rozwoju BPD, ograniczają dalsze urazy płuc oraz promują prawidłowy rozwój i wzrost płuc w obszarze naczyniowym. Do takich strategii ochronnych zaliczamy: ograniczenie narażenia na barotraumę i wysokie stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej, unikanie intubacji z preferencyjnym wykorzystaniem wentylacji nieinwazyjnej, a także wczesną ekstubację<sup>(2)</sup>. Aktualne kierunki badań obejmują nowe czynniki – między innymi L-cytrulinę<sup>(6)</sup>.

Innym powikłaniem związanym z wcześniactwem, zespołem niewydolności oddechowej, najczęściej jednak z wentylacją mechaniczną jest śródmiąższowa rozedma płuc. Może ona być zlokalizowana w obrębie jednego płata lub obejmować oba płuca. Chociaż w większości przypadków leczenie zachowawcze stanowi akceptowalną formę leczenia początkowego, u niestabilnych pacjentów konieczne może być leczenie chirurgiczne<sup>(7)</sup>.

W BPD może dojść do powstania *pneumatocele*, czyli cienkościennych torbieli wypełnionych gazem, które rozwijają się w miąższu płuc w wyniku przecieku powietrza i występują u 1,8% wcześniaków urodzonych poniżej 30. tygodnia ciąży<sup>(8)</sup>. Patofizjologia tych zmian pozostaje przedmiotem dyskusji, ale uważa się, że wynika ona z ostrego uszkodzenia płuc przez barotraumę wywołaną mechaniczną wentylacją. Dodatkowo tlen i wolne rodniki tlenowe uszkadzają nabłonkową wyściółkę miąższu płuc, powodując powstawanie ognisk zapalnych. Połączenie tych czynników prowadzi do niedrożności dróg oddechowych typu zastawki zwrotnej, uwięzienia powietrza i powstania torbieli rzekomej<sup>(8)</sup>. Niniejsza praca ma na celu pokazać, że obecnie dostępne terapie nie zawsze są w pełni skuteczne w zapobieganiu ciężkim powikłaniom BPD. Istnieje konieczność dalszego poszukiwania i wdrażania nowych, skutecznych metod leczenia w celu obniżenia ryzyka zgonu u niemowląt z ciężkim BPD i zminimalizowania odległych skutków powikłań tej choroby.

## OPIS PRZYPADKU

Noworodek płci żeńskiej z ciąży pierwszej urodził się w 24 1/7 tygodniu ciąży, drogą cięcia cesarskiego z powodu przedwczesnego oddzielenia łożyska. Przebieg ciąży był powikłany zagrażającym porodem przedwczesnym. Matka otrzymała pełny kurs steroidoterapii prenatalnej zakończonej 4 dni przed porodem przy użyciu betametazonu stosowanego domięśniowo w dwóch dawkach po 12 mg co 24 godziny. Urodzeniowa masa ciała dziecka wynosiła 680 g (42. centyl wg Fenton), długość ciała 33 cm (72. centyl wg Fenton), a obwód głowy 22 cm (37. centyl wg Fenton). Po urodzeniu dziecko zostało ocenione na 3/7/7 pkt w skali Apgar kolejno



Ryc. 1. Zagęszczenia miąższowo-śródmiąższowe w obu płucach – bardziej nasilone po stronie prawej. Cechy rozedmy śródmiąższowej. Wśród zagęszczeń po stronie prawej i lewej duże okrągłe przejaśnienia



Ryc. 2. Progresja zmian niedodmowych w polu środkowym płuca lewego. Obecne ograniczone przestrzenie powietrzne w polach dolnych obu płuc oraz masywne zmiany śródmiąższowe w płucu prawym i mniejsze w płucu lewym – cechy dysplazji oskrzelowo-płucnej

w 1./3./5. minucie życia. Noworodek został urodzony bez spontanicznej czynności oddechowej, był wiotki, czynność serca wynosiła około 60/min. Zastosowano 5 oddechów rozprężających, uzyskując wzrost czynności serca powyżej 100/min. Pojawiła się czynność oddechowa, ale ze względu na słaby napęd oddechowy oraz skrajną niedojrzałość dziecka w 5. minucie życia noworodka zaintubowano i zastosowano inwazyjną mechaniczną wentylację.

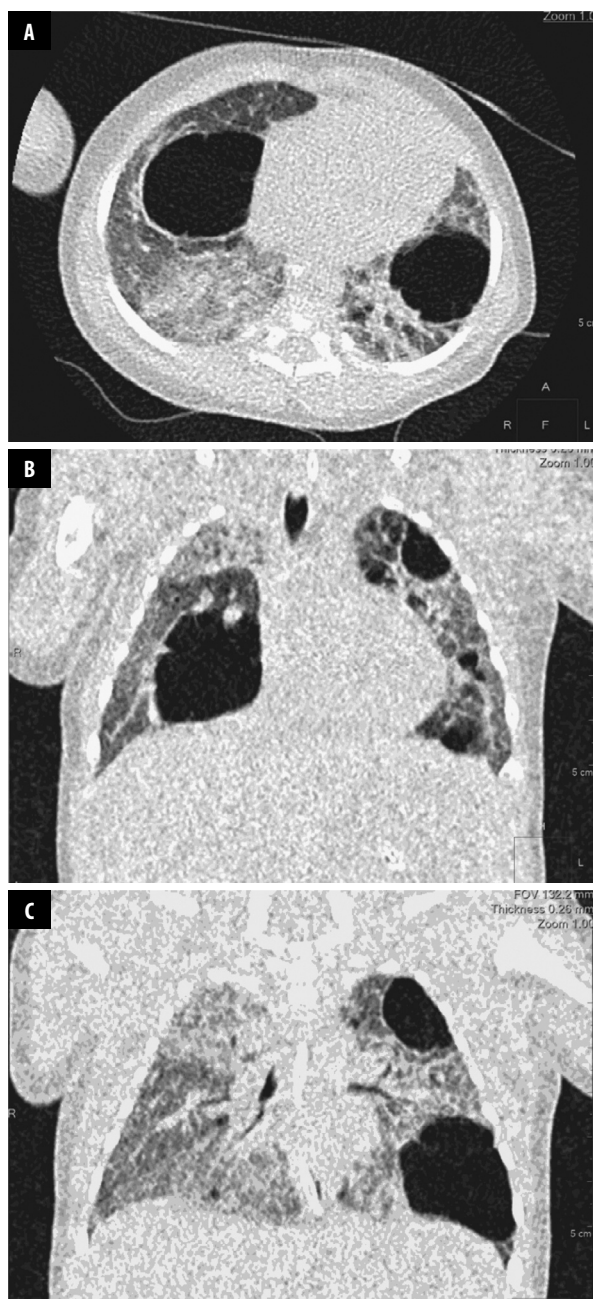
### Problemy oddechowe

Obserwowano wzrastające zapotrzebowanie na tlen – do 40% w mieszaninie oddechowej – oraz zmniejszoną

przejrzystość płuc z zatartą sylwetką serca w badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej. Na podstawie obrazu klinicznego rozpoznano zespół zaburzeń oddychania. W 1. dobie życia dziecko otrzymało przez rurkę intubacyjną dwie dawki surfaktantu (w 2. i 13. godzinie życia). Pierwsza dawka wynosiła 200 mg/kg m.c., druga – 100 mg/kg m.c. W 2. dobie życia wystąpiło masywne krwawienie z dróg oddechowych. W obrazie RTG klatki piersiowej zaobserwowano zmiany o typie rozedmy śródmiąższowej. W 13. dobie życia rozpoczęto 7-dniowy kurs betametazonu podawanego dożylnie, rozpoczynając od 0,3 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach podzielonych, stopniowo zmniejszając dawki. W 18. dobie życia dziewczynka została ekstubowana. Zastosowano nieinwazyjne wsparcie oddechowe. Z uwagi na rozwój wtórnej infekcji uogólnionej (o nieznannej etiologii) i wentylacyjnego zapalenia płuc dziecko po 2 dniach ponownie wymagało zastosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej. Od 20. doby życia obserwowano w RTG klatki piersiowej pęcherze rozedmowe (ryc. 1, 2). Dziecko było kilkakrotnie konsultowane przez chirurga dziecięcego. Ze względu na stan ogólny pacjentki przyjęto postawę wyczekującą. Od 20. doby życia zastosowano drugi, 6-dniowy kurs steroidoterapii przy użyciu hydrokortyzonu 5 mg/kg m.c. na dobę (w 4 dawkach podzielonych), stopniowo zmniejszając dawki. Nie uzyskano zadowalającego efektu. Noworodek pozostawał zależny od inwazyjnej konwencjonalnej wentylacji mechanicznej lub wentylacji oscylacyjnej o wysokiej częstotliwości do 64. doby życia. Zapotrzebowanie na tlen w tym okresie ulegało wahaniom od 55% do 100%. W 65. dobie życia dziecko ekstubowano i zastosowano nieinwazyjne wspomaganie oddechu ze stężeniem tlenu w mieszaninie oddechowej od 40% do 30%. W badaniu tomografii komputerowej (*computed tomography*, CT) klatki piersiowej wykonanym w 106. dobie życia potwierdzono masywne zmiany o typie zaburzeń architektury z obecnością zmian włóknistych i torbielotworych niemal w całym płucach. W przyśrodkowej części płuca prawego na wysokości płata środkowego uwidoczono około 3-centymetrową bullę powietrzną, powodującą ucisk na struktury wnęki z wtórnym poszerzeniem naczyń oraz rozdęciem płata środkowego, w którego obrębie nie były widoczne zmiany opisywane w przebiegu BPD. W płucu lewym opisano 2 duże bulle o wielkości 2,5 cm i 2 cm, położone podopłucnowo na wysokości segmentu 1/2 oraz segmentu 8/4–5 (ryc. 3 A–C). Od 137. doby życia (43 5/7 tygodni wieku postkonceptyjnego) do wypisu dziewczynka wymagała stosowania tlenoterapii biernej.

### Problemy kardiologiczne

U noworodka od momentu urodzenia wielokrotnie wykonywano badanie echokardiograficzne. Wykluczono wadę serca. W 2. dobie życia stwierdzono cechy PAH. W 5. dobie życia w kontrolnym badaniu echokardiograficznym utrzymywał się wąski, drożny przewód tętniczy z przeciekiem lewo-prawym, ale już bez cech PAH. Od 9. doby



Ryc. 3. A–C. Masywne zmiany o typie zaburzeń architektониki z obecnością zmian włóknistych i torbielowatych niemal w całych płucach. W przyśrodkowej części płuca prawego na wysokości płata środkowego widoczna duża bulla powietrzna wielkości około 3 cm. W płacie lewym dwie duże bulle wielkości 2,5 cm i 2 cm, położone podopłucnowo na wysokości segmentu 1/2 oraz segmentu 8/4–5

życia obserwowano śródkomorowe zawężanie drogi wypływu z obu komór. Od 17. do 41. doby życia z powodu utrzymującego się koncentrycznego przerostu mięśnia sercowego obu komór (obraz jak w kardiomiopatii z zawężaniem drogi odpływu z obu komór) stosowano doustnie propranolol – 1 mg/kg m.c./dawkę co 8 godzin. W 24. dobie zdecydowano o włączeniu do leczenia inhibitora

fosfodiesterazy-5 (sildenafilu) – 1 mg/kg m.c./dawkę podawanego co 12 godzin i diuretyku (spironolakton – 1 mg/kg m.c./dawkę co 12 godzin). Od 87. doby życia, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej (działającej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, numer opinii: KB/11/2021 z dnia 19.02.2021 r.), włączono do leczenia dodatkowo L-cytrulinę w dawce 150 mg/kg m.c./dobę, co potraktowano jako terapię ratującą życie. Uzyskano stabilizację stanu oddechowo-kръżeniowego dziecka. Leczenie sildenafilem prowadzono do 162. doby życia, a L-cytrulinę – do 157. doby życia. Podawanie diuretyku (spironolaktonu) zakończono po 3 miesiącach ze względu na rozwój ciężkiej osteoponii wcześniaczej.

### Problemy infekcyjne

U noworodka po urodzeniu w badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukopenię  $2,92 \times 10^3/\mu\text{l}$  (norma:  $4\text{--}10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), odmłodzony obraz krwinek białych (stosunek młodych form do całkowitej liczby: 0,26; norma:  $<0,2$ ), obecne wakuole w granulocytach obojętnochłonnych oraz małopłytkowość ( $63 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; norma:  $150\text{--}400 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Rozpoznaną infekcję wrodzoną o nieznannej etiologii początkowo leczono ampicyliną – 50 mg/kg m.c./dawkę co 12 godzin i gentamycyną – 5 mg/kg m.c./dawkę co 48 godzin. Ze względu na brak efektów leczenia w 4. dobie życia odstawiono ampicylinę, a do leczenia obok gentamycyny włączono piperacylinę z tazobaktamem – 100 mg/kg m.c./dawkę co 12 godzin. W 7. dobie życia w posiewie krwi stwierdzono *Staphylococcus capitis*. Zgodnie z antybiogramem zmodyfikowano antybiotykoterapię – włączono wankomycynę – 10 mg/kg m.c./dawkę co 12 godzin. To leczenie utrzymano przez 10 dni. W 20. dobie z powodu wzrostu liczby leukocytów do  $47,62 \times 10^3/\mu\text{l}$  (norma:  $4\text{--}10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) przy prawidłowym stężeniu białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) rozpoznano posocznicę szpitalną bez izolacji patogenu w posiewach krwi. Przez 10 dni dziecko otrzymywało wankomycynę – 10 mg/kg m.c./dawkę co 12 godzin i meropenem – 20 mg/kg m.c./dawkę co 8 godzin. W 33. dobie życia na podstawie RTG klatki piersiowej u dziewczynki ponownie rozpoznano wentylacyjne zapalenie płuc i prowadzono leczenie ceftriaksone – 75 mg/kg m.c./dawkę co 24 godziny przez kolejne 13 dni.

### Problemy żywieniowe

Bezpośrednio po urodzeniu u dziecka zastosowano całkowite żywienie pozajelitowe, które trwało do 34. doby życia. Od 9. doby życia włączono żywienie enteralne (pokarm matki/pokarm kobiecy z Banku Mleka Kobiecego), do którego w 29. dobie życia dołączono wzmacniacz mleka kobiecego (BMF Bebilon – 3 saszetki/kg m.c./dobę). Częściowe żywienie pozajelitowe prowadzono od 34. do 36. doby życia, a od 37. doby życia rozpoczęto całkowite żywienie enteralne.

## Problemy związane z gospodarką wapniowo-fosforanową

W okresowych badaniach kontrolnych gospodarki wapniowo-fosforanowej ujawniono niskie stężenie witaminy D<sub>3</sub> w surowicy – 12,4 ng/ml (normy: 0–20 ng/ml – niedobór; 20–30 ng/ml – stężenie suboptymalne/niewystarczające; 30–50 ng/ml – stężenie optymalne; 50–100 ng/ml – stężenie wysokie; >100 ng/ml – stężenie potencjalnie toksyczne; >200 ng/ml – stężenie toksyczne). Zaobserwowano rozwój ciężkiej osteopenii wcześniejszej rozpoznanej na podstawie wyników badań: wskaźnika resorpcji zwrotnej fosforanów – 78,13% (norma: 85–95%); wskaźnika wapniowo-kreatyninowego – 0,05 mg/mg (norma: <0,8 mg/mg); wskaźnika fosforanowo-kreatyninowego – 4,37 mg/mg (norma: 0,34–5,24 mg/mg) i osteopenicznych złamań żeber widocznych w RTG klatki piersiowej.

Dziewczynka wymagała stosowania wzmocniacza pokarmu kobiecego BMF Bebilon, mieszanki fosforanowej oraz zwiększenia podaży witaminy D<sub>3</sub> do 1500 j. Przy wypisie uzyskano normalizację parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej.

## Problemy hematologiczne

Podczas pobytu w szpitalu dziecko wymagało wielokrotnych przetoczeń ubogoleukocytarnych i napromieniowanych koncentratów krwinek czerwonych (15 ml/kg m.c./dawkę przez 3 godziny), zagęszczonych ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek płytkowych (10 ml/kg m.c./dawkę przez 30 minut) oraz preparatów świeżo mrożonego osocza (10 ml/kg m.c./dawkę przez 30 minut). W 3. miesiącu życia włączono suplementację preparatem żelaza (5–9 mg/kg/dobę) i witaminami krwiotwórczymi (kwas foliowy – 1 × 2,5 mg/dobę i witamina B<sub>6</sub> – 1 × 25 mg/dobę). Zrezygnowano z zastosowania erytropoetyny w celu stymulacji erytropoezy z powodu rozwoju ciężkiej postaci retinopatii wcześniejszej (w 75. dobie życia podano ranibizumab do ciała szklistego obu oczu).

## Problemy neurologiczne

W wykonanych przeciemiążkowych badaniach ultrasonograficznych (USG) opisywano niejednorodny obszar w prawej półkuli mózdzku oraz cechy obustronnej waskulopatii prążkowiowo-wzgórzowej. Dziecko pozostawało pod stałą opieką fizjoterapeuty, neurologopedy i neurologa. W ocenie neurologicznej z odchylen od normy obserwowano nieco wzmożone napięcie mięśniowe w kończynach górnych i dolnych. Dziecko było poddawane stałej fizjoterapii. Dziewczynka wymaga po wypisie dalszej obserwacji, stymulacji dotykowej, nauki karmienia, prawidłowego pozycjonowania oraz kangurowania.

\*\*\*

W 7. miesiącu (55 0/7 tygodniu wieku postkonceptyjnego, 15 0/7 tygodniu wieku korygowanego) dziewczynkę

wypisano ze szpitala pod opiekę hospicjum domowego. Masa ciała w dniu wypisu wynosiła 4680 g (3.–10. centyl wg Fenton), obwód głowy 37,5 cm (3.–10. centyl wg Fenton), długość 52,5 cm (1. centyl wg Fenton). Dziecko nadal wymagało tlenoterapii biernej ze stężeniem tlenu w mieszaninie oddechowej od 40% do 30%.

## OMÓWIENIE

Częstość występowania ciężkiej postaci BPD jest odwrotnie skorelowana z wiekiem ciążowym, utrzymuje się na poziomie 16% dla wszystkich noworodków urodzonych w wieku <32 tygodni i dotyczy 40% noworodków urodzonych w wieku ≤28 tygodni<sup>(9)</sup>. Patofizjologia BPD jest wieloczynnikowa. Na niedojrzałość płuc nakłada się stan zapalny spowodowany infekcją, wentylacją mechaniczną czy przewlekłą tlenoterapią, co zostało przedstawione w opisanym przypadku. Istnieją różne podejścia zapobiegawcze, obejmujące zarówno wentylację, jak i interwencje medyczne. Prewencja BPD rozpoczyna się już w okresie prenatalnym, ponieważ wykazano, że zarówno steroidoterapia prenatalna, jak i leczenie surfaktantem zmniejszają częstość występowania zespołu niewydolności oddechowej i śmiertelność. Żadna z tych interwencji nie chroni przed rozwojem BPD, ale ze względu na lepszy stan noworodków po urodzeniu przebieg tej choroby ma łagodniejszy charakter. W momencie porodu działanie skupia się na ograniczeniu narażenia na intubację i inwazyjną mechaniczną wentylację. Preferuje się zastosowanie nieinwazyjnego wsparcia oddechowego<sup>(2)</sup>. W przypadku opisywanej pacjentki nie udało się uniknąć intubacji i inwazyjnej mechanicznej wentylacji bezpośrednio po urodzeniu mimo zastosowania pełnego kursu steroidoterapii prenatalnej u matki. Również lecznicza podaż surfaktantu, w 2. i 13. godzinie życia, nie umożliwiła wczesnej ekstubacji dziewczynki. Inwazyjna mechaniczna wentylacja z wysokimi stężeniami tlenu (zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej – *fraction of inspired oxygen*, FiO<sub>2</sub>: 0,6–1,0) była konieczna do 65. doby życia.

Ryzyko BPD zwiększają pourodzeniowe zaburzenia wzrostu. Kluczowe znaczenie ma prawidłowe leczenie żywieniowe dzieci obciążonych największym ryzykiem choroby. W przedstawionym przypadku pełne żywienie pozajelitowe rozpoczęto natychmiast po urodzeniu. Mimo zapewnienia dziecku całkowitego zapotrzebowania kalorycznego i płynowego obserwowano pourodzeniowe zahamowanie wzrastania, co również mogło się przyczynić do pogłębienia ciężkości BPD.

Możliwości leczenia BPD są ograniczone. Udokumentowano szerokie zróżnicowanie odpowiedzi chorych na stosowane terapie, w tym leki moczopędne, wziewne kortykosteroidy i wziewne beta2-mimetyki. Diuretyki są powszechnie stosowane w leczeniu obrzęku płuc lub retencji płynów, które mogą być związane z BPD. Nie wykazano jednak, aby skracały one czas trwania wspomagan

oddechowego lub okres hospitalizacji. Stosowanie leków moczopędnych stwarza ryzyko zaburzeń elektrolitowych, w tym problemów z metabolizmem wapnia i fosforu<sup>(2)</sup>. W opisywanym przypadku zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz osteopeniczne złamania żeber wymagały w konsekwencji odstawienia zastosowanego diuretyku.

Dysmorfia naczyń płucnych i upośledzona angiogeneza w BPD zwiększają ryzyko PAH<sup>(2)</sup>. W przeciwieństwie do dzieci starszych i dorosłych, możliwości leczenia dzieci z BPD za pomocą konwencjonalnych leków rozszerzających naczynia płucne mogą być ograniczone ze względu na rozwojową chorobę płuc i mniejszą liczbę naczyń krwionośnych do rozszerzenia<sup>(3)</sup>. Stosowanie sildenafilu, który działa poprzez hamowanie fosfodiesterazy-5, zwiększając dostępność cyklicznego monofosforanu guanozyny w komórkach mięśni gładkich naczyń, prowadzi do ich rozszerzenia i zahamowania proliferacji mięśni gładkich naczyń krwionośnych u pacjentów z PAH<sup>(10,11)</sup>. W czasie obserwacji niemowląt z przewlekłą chorobą płuc i PAH stwierdzono, że długotrwałe leczenie sildenafiliem wiązało się ze zmniejszeniem cech PAH w badaniu echokardiograficznym u większości pacjentów (88%), bez istotnych działań niepożądanych<sup>(10)</sup>.

Dodatkowo istnieje coraz więcej dowodów na to, że upośledzenie szlaku L-cytrulina–L-arginina–tlenek azotu jest zaangażowane w patogenezę przewlekłych chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym przewlekłego PAH wywołanego niedotlenieniem u noworodków. Zastosowanie L-cytruliny zapobiega zmniejszeniu stosunku form dimerycznych do monomerycznych śródbłonkowej syntazy tlenu azotu w komórkach śródbłonka tętnic płucnych, co odpowiada za wzrost produkcji tlenu azotu. Wstępne wyniki badań sugerują, że suplementacja L-cytruliną jest potencjalną terapią przewlekłego PAH u niemowląt z BPD<sup>(12)</sup>. Strategie terapeutyczne, które zwiększają transport lub stężenie L-cytruliny, mogą stanowić nowatorskie podejście w leczeniu PAH u niemowląt<sup>(5)</sup>.

W opisywanym przypadku leczenie L-cytruliną potraktowano jako dodatkową terapię ratującą życie.

Dzieci leczone lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne z powodu PAH powinny być poddawane ocenie echokardiograficznej przed odstawieniem leku oraz przy występowaniu zaostrzeń zmian płucnych. W badaniu tym ocenia się prędkość fali zwrotnej niedomykalności zastawki trójdzielnej, kierunek przecieku przez ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej lub w przetrwałym przewodzie tętniczym, stopień niedomykalności zastawki płucnej oraz charakter krzywej fali przepływu w tętnicy płucnej<sup>(13)</sup>. Niektóre przypadki PAH można przeoczyć, jeśli wykonuje się tylko badanie echokardiograficzne, jednak pozostaje ono najlepszym nieinwazyjnym narzędziem przesiewowym do oceny PAH u noworodków z BPD<sup>(9)</sup>. W opisywanym przypadku kontrolne badania echokardiograficzne wykonywano systematycznie co 1–2 tygodnie,

w zależności od stopnia niewydolności oddechowej pacjentki. Celowo zrezygnowano z badania cewnikowania serca ze względu na niestabilny stan oddechowo-krążeniowy chorej i konieczność stosowania agresywnej mechanicznej wentylacji.

Dobrymi biomarkerami długoterminowych efektów leczenia u chorych z PAH są peptyd natriuretyczny mózgu (*brain natriuretic peptide*, BNP) i jego N-końcowy produkt rozszczepienia – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*, NT-proBNP), wydzielane przez kardiomiocyty w odpowiedzi na napięcie ścian komór serca spowodowane przeciążeniem ciśnieniowym i/lub objętościowym. U noworodków wartości bezwzględne NT-proBNP wykazują dużą zmienność międzyosobniczą, są silnie zależne od wieku ciążowego i pourodzeniowego, a zatem mają ograniczoną wartość w ustalaniu rozpoznania lub określaniu ciężkości PAH. Jednak ocena zmian stężenia NT-proBNP w czasie w połączeniu z echokardiografią jest bardzo przydatna do obserwacji progresji choroby i/lub odpowiedzi na leczenie<sup>(13)</sup>. Niestety, w przypadku przedstawionej pacjentki nie wykorzystano monitorowania stężenia NT-proBNP.

U 1,8% wcześniaków urodzonych poniżej 30. tygodnia ciąży BPD jest dodatkowo powikłana występowaniem bulli rozdemowych, co stwierdzono też u opisywanego noworodka. U dziewczynki rozważano wielokrotnie interwencję chirurgiczną, jednak stan układu oddechowego dziecka wykluczał taką możliwość. Drenaże bulli i drenaż opłucnej były brane pod uwagę jedynie jako zabiegi ratujące życie i tylko w sytuacji, w której zawiodłyby środki zachowawcze. Ryzyko uszkodzenia torbieli płuc lub zdrowego mięszu płuc podczas umieszczania drenu w klatce piersiowej jest wysokie. U małych noworodków z torbielowatą tkanką płucną może to znacznie pogorszyć wentylację. Dren jest natomiast zakładany do klatki piersiowej w przypadku wystąpienia odmy prężnej lub odmy śródpiersia w celu odprowadzenia powietrza i poprawy hemodynamiki płuc. Uważa się, że interwencja chirurgiczna jest zarezerwowana dla przypadków nieodpowiadających na leczenie oraz dla zmian izolowanych do pojedynczego płata<sup>(8)</sup>.

Skuteczne zapobieganie wczesnym powikłaniom BPD i ich leczenie daje szansę na zminimalizowanie odległych skutków choroby. Rozpoznanie BPD wiąże się z gorszymi wynikami neurorozwojowymi wcześniaków. Dzieci te narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia dziecięcego porażenia mózgowego, opóźnienia w rozwoju mowy, problemów behawioralnych, zaburzeń uwagi czy też opóźnień poznawczych związanych z trudnościami w uczeniu się<sup>(2)</sup>. Po wypisie ze szpitala pacjenci wymagają zaawansowanej, wielodyscyplinarnej opieki medycznej. Plan opieki powinien zawierać elementy wsparcia żywieniowego, rehabilitacji oddechowej, obejmować badania przesiewowe w zakresie rozwoju, zapobiegać zakażeniom, przy czym nadal powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb pacjenta<sup>(2,13)</sup>.

## WNIOSKI

U dzieci ze skrajną postacią BPD zależnych od respiratora częściej występują poważne powikłania, w tym PAH, zaburzenia wzrastania i problemy neurorozwojowe. Zrozumienie wpływu na rozwój BPD czynników przedporodowych, wczesnych postnatalnych, genetycznych lub epi-genetycznych, a także chorób współistniejących ma kluczowe znaczenie dla poprawy późnych wyników leczenia w tej grupie dzieci.

Istotnym czynnikiem rokowniczym jest współistnienie PAH, które zmniejsza szanse dziecka na przeżycie. Stosowanie nowych terapii przy użyciu sildenafilu i L-cytruliny może poprawić rokowanie i zwiększyć skuteczność leczenia PAH współistniejącego z BPD. W celu potwierdzenia bezpieczeństwa i skuteczności tej metody terapii powinno się jednak przeprowadzić dalsze wieloosrodkowe, randomizowane badania kliniczne.

Grupa chorych na BPD jest bardzo zróżnicowana, co wiąże się często z ciężką do przewidzenia odpowiedzią na zastosowane leczenie. Należy podkreślić, że ciężkie postaci BPD będą się zdarzać mimo prawidłowego zastosowania środków prewencyjnych, a obecny brak wytycznych i schematów postępowania w zakresie diagnostyki oraz skutecznych metod leczenia przyczynia się do znacznego zróżnicowania postępowania leczniczego na oddziałach intensywnej terapii noworodka, nie tylko w Polsce.

### Konflikt interesów

*Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## Piśmiennictwo

1. Kim DH, Kim HS, Choi CW et al.: Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2012; 101: 40–46.
2. Tracy MK, Berkelhamer SK: Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary outcomes of prematurity. *Pediatr Ann* 2019; 48: e148–e153.
3. Christ LA, Sucre JM, Frank DB: Lung disease and pulmonary hypertension in the premature infant. *Prog Pediatr Cardiol* 2019; 54: 101135.
4. Yun EJ, Lorzio W, Seedorf G et al.: VEGF and endothelium-derived retinoic acid regulate lung vascular and alveolar development. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016; 310: L287–L298.
5. Fike CD, Summar M, Aschner JL: L-citrulline provides a novel strategy for treating chronic pulmonary hypertension in newborn infants. *Acta Paediatr* 2014; 103: 1019–1026.
6. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL: Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol* 2016; 40: 160–173.
7. Matta R, Matta J, Hage P et al.: Diffuse persistent interstitial pulmonary emphysema treated by lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: e73–e75.
8. Sacks GD, Chung K, Jamil K et al.: Surgical salvage of acquired lung lesions in extremely premature infants. *Pediatr Surg Int* 2014; 30: 573–576.
9. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG et al.; Bronchopulmonary Dysplasia Collaborative: Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2017; 181: 12–28.e1.
10. Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD et al.: Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 2009; 154: 379–384, 384.e1–2.
11. van der Graaf M, Rojer LA, Helbing W et al.: EXPRESS: sildenafil for bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a meta-analysis. *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019837875.
12. Lauterbach R, Pawlik D, Lauterbach JP: L-citrulline supplementation in the treatment of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm infant: a case report. *SAGE Open Med Case Rep* 2018; 6: 2050313X18778730.
13. Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC et al.; European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN): Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2021; 89: 446–455.