

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

**Bronhopulmonalna displazija, hronična plućna bolest prevremeno rođenog deteta**  
Bronchopulmonary Dysplasia a Chronic Lung Disease of Preterm Infants

**Borko Veković<sup>1</sup>, Gordana Sekulović<sup>1</sup>, Zorica Živković<sup>2,3</sup>, Vesna Veković<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup> Institut za Neonatologiju, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> KBC "Dr Dragiša Mišović", Dečija bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Farmaceutski fakultet Novi Sad, Univerzitet Privredna Akademija u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

**Sažetak** Bronhopulmonalna displazija (BPD) je hronična plućna bolest novorođenčadi, rođene pre 37. nedelje gestacije, i najčešća je komplikacija kod ekstremno nezrele novorođenčadi i, mlađe od 28. nedelje gestacijske starosti. Prevremeno rođenje samo po sebi ima veliki negativan uticaj na razvoj pluća, postoji visok rizik za razvoj hroničnih respiratornih bolesti, kao i visok rizik od smrti u neonatalnom uzrastu. Bronhopulmonalna displazija se javlja kada je proces alveolarizacije, krajnja faza razvoja pluća, poremećen prevremenim porođajem. Sva ekstremno nezrela novorođenčad zahtevaju neku vrstu respiratorne podrške, ranu intervenciju i primenu različitih tehnika invazivne i neinvazivne mehaničke ventilacije u jedinicama neonatalne intenzivne nege. Surfactant se primenjuje kao rana ili kasna terapija u nekoliko tehnika. Ove tehnike uključuju instilaciju surfaktanta pomoću tankog katetera sa prvim udisajem, postupak intubacija-surfaktant-extubacija (INSURE), tehnikom manje invazivne administracije surfaktanta (LISA), korišćenjem laringealne maske (LMA) ili nebulizacijom. Postoji veliki napredak u neonatalnoj respiratornoj potpori ali velika je potreba za daljim istraživanjem postojećih respiratornih modaliteta za podršku izuzetno prevremeno rođenoj novorođenčadi kako bi se sprečio razvoj hroničnih respiratornih bolesti.

**Cljučne reči:** ekstremno prevremeno rođena deca, respiratorna potpora, surfaktant

**Summary** Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease of preterm infants, less than 37 weeks of gestational age, and is the most common complication in extremely preterm babies, less than 28 weeks of gestational age. Prematurity itself has a great negative effect on further lung development and has a high risk for future chronic respiratory diseases development and also face a high risk of neonatal mortality. Bronchopulmonary dysplasia occurs when the alveolarization process, the final stage of lung development, is disrupted by preterm birth. All extreme preterm infants needed some kind of respiratory support of invasive and non-invasive mechanical ventilation. Surfactant is used by several techniques. These techniques include: delivery using a thin catheter with the first breath; the intubation-surfactant-extubating procedure (INSURE); less invasive surfactant administration (LISA) technique; using a laryngeal mask airway (LMA); or by nebulisation. There is a great progress in neonatal respiratory care and highlight need to be on further research on respiratory modalities to support extremely premature infants in order to prevent chronic respiratory diseases development.

**Key words:** extremely premature neonates, respiratory support, surfactant

## Uvod

Bronhopulmonalna displazija (BPD) predstavlja ozbiljnu komplikaciju lečenja prevremeno rođene dece iz razloga što je česta, iziskuje znatne troškove lečenja i povezana je sa brojnim respiratornim i neurološkim poremećajima. (Slika 1) Brojni faktori utiču na razvoj BPD-a ali je oštećenje pluća uzrokovano mehaničkom ventilacijom (VILI) najznačajnije. (Tabela 1)

Iz tog razloga se procedure koje imaju za cilj izbegavanje intubacije i mehaničke ventilacije smatraju superiornim. Rana primena nCPAP-a ispunjava ove uslove i danas predstavlja metodu izbora u cilju pružanja respiratorne podrške. (1)

Ipak, mnoga ekstremno pretermenska novorođenčad zahtevaju intubaciju radi primene surfaktanta koji se potom aplikuje putem endotrahealnog tubusa. Rana primena surfaktanta je efikasna u lečenju RDS-a kao i u prevenciji BPD-a. Kliničari koje se bave pretermenskim bebama i lečenjem RDS-a često su u dilemi kako započeti lečenje.

Da li primeniti CPAP bez surfaktanta ili odmah intubirati i dati surfaktant? Kako bi se izbegla intubacija, koja je invazivna procedura i nosi sa sobom brojne rizike, tokom poslednje decenije razvijene su brojne alternativne tehnike koje omogućavaju primenu surfaktanta bez intubacije. U tom smislu se izdvajaju LISA (manje invazivna primena surfaktanta) ili MIST (minimalno invazivna primena surfaktanta) kao i primena surfaktanta putem laringealne maske, nebulizacije ili faringealne instilacije. (2,3)

Iako se mnoge od nabrojanih procedura primene surfaktanta još ispituju i trenutno ne postoji jedinstveni stav o tome, minimalno invazivna terapija surfaktantom (MIST) se naširoko upotrebljava u razvijenim zemljama i izdvaja se kao preporučena metoda. Inicijalno je opisana 1992 godine ali je pažnju privukla nakon publikacije pilot studije objavljenje 2011. god. od strane Gope i saradnika. (4) Primena podrazumeva upotrebu tankog vaskularnog

katetera ili nazogastrične sonde koja se uz pomoć laringoskopa plasira u traheju. Sam kateter ne služi za ventilaciju već se preko njega aplikuje surfaktant u uobičajenoj dozi i dok beba spontano diše na nCPAP-u. Tokom poslednjih godina ova metoda je intenzivno ispitivana i studije su upoređivale MIST sa upotrebom surfaktanta putem endotrahealnog tubusa kod relativno zrele novorođenčadi >28 GN.



**Slika 1.** Jedinica intenzivne Nege, Institut za neonatologiju, Beograd, Srbija

**Picture 1.** Intensive Care Unit, Institut for Neonatology, Belgrade, Serbia

Međutim, studija Dargavil i saradnici objavljena u JAMA koriguje ovaj nedostatak. (5) U pitanju je najveće ispitivanje MIST tehnike i obuhvata ekstremno nezrelu novorođenčad od 25 do 28 nedelje gestacije. Ova randomizovana kontrolisana studija je sprovedena u 33 neonatalne intenzivne nege tercijarnog nivoa u 11 zemalja. Uključeno je 485 novorođenčadi (medijana 27,3 gestacione nedelje) koja su bila na nCPAP-u ili na nekom drugom obliku neinvazivne ventilacije uz primenu kiseonika u inspiratornoj frakciji od 30% ili višoj tokom prvih 6 sati po rođenju bez prethodne intubacije. Novorođenčad su randomizovana prema MIST proceduri i drugoj proceduri koja je bila kontrolna. Za razliku od prethodnih studija, tip intervencije je bio sakriven od kliničara, roditelja i ostalih izvođača studije kako bi rezultati bili što objektivniji. Primarni cilj studije je utvrditi mortalitet i pojavu BPD-a (u 36-oj PMN). Studija je obustavljena usled poteškoća koje su nastale zbog Covid-19 pandemije.

Primarni cilj smrt/BPD se nije statistički značajno razlikovao između dve grupe (105/241) (43,6%) u MIST grupi nasuprot 121/244 (49,6%) u kontrolnoj grupi. Iako je smrtni ishod pre 36 nedelje korigovane gestacije nije značajno različit među grupama 24/241 (10%) u MIST naspram 19/244 (7,8%) u kontrolnoj grupi, BPD u 36 nedelji korigovane gestacije je

bio manje zastupljen u MIST nego u kontrolnoj grupi 81/217 (37,3%) naspram 102/225 (45,3%). Među sekundarnim ishodima, potreba za intubacijom u prva 72 sata po rođenju, trajanje mehaničke ventilacije i CPAP kao i pojava pneumotoraksa su bili značajno niži u MIST grupi. Takođe, MIST nije bila povezana povećanim rizikom za pojavu intraventrikularne hemoragije.

Ova zapažanja zahtevaju opreznu interpretaciju. Iako MIST u poređenju sa kontrolnom grupom redukuje pojavu BPD-a i pneumotoraksa, minimizira upotrebu respiratora i potrebu za intubacijom u prva 72 sata, primarni ishod BDP ili smrt je nejasan. Nalaz bez statističke značajnosti u primarnom ishodu može biti posledica prerane obustave studije.

Drugo objašnjenje može biti da MIST redukuje BPD ali povećava mortalitet. Iako stopa smrtnosti nije značajno različita između dve grupe, određivanje smrtnosti zahteva veći uzorak zato što je prevalenca smrtnosti manja od prevalencije BPD-a.

Takođe, postoji značajna povezanost između intervencije i gestacije prema smrtnosti u dve gestacione grupe. Intervencija u populaciji novorođenčadi gestacije (25-26 nasuprot 27-28 nedelja) ukazuje na statistički značajnu razliku ( $P=1$ ) u smrtnosti između kontrolne i MIST gestacione grupe. Smrtnost u MIST grupi je viša u odnosu na kontrolnu grupu u 25-26 gestaciji, ali je manja u 27-28 gestacionoj grupi. S druge strane lako statistički značajna razlika u smrtnosti između samih gestacija ne postoji, bezbednost primene MIST procedure kod novorođenčadi 26 nedelje gestacije i manje zahteva dalja ispitivanja.

**Tabela 1.** Činioci za nastanak bronhopulmonalne displazije  
**Table 1.** Factors influencing Bronchopulmonary Dysplasia

Faktori od strane majke	Predispozicije novorođenčeta	Mehanička ventilacija	Kiseonična terapija
Insuficijentna placenta Infekcija Duvanski dim	Genetska predispozicija Muški pol Rasa Mikrobiom Sepsa	Volutrauma Barotrauma Atelektotrauma	DNA oštećenje Peroksidacija lipida Oksidacija proteina

Još jedna nedoumica postoji a tiče se primene intervencija u slučaju neuspeha. Kada je inicijalna intervencija neuspela što se dešava u slučaju potrebe za FiO<sub>2</sub> većoj od 45% ili u slučaju pojave ozbiljne apneje ili acidoze procedura spašavanja je opisana samo kao intubacija bez daljeg obrazlaganja postupaka odnosno ne postoji podatak da li je nakon intubacije primenjen surfaktant metodom INSURE ili ne. INSURE je priznata metoda aplikacije surfaktantna i lečenja RDS-a i dovodi do redukcije mortaliteta i pojave BPD-a u odnosu na prolongiranu mehaničku ventilaciju. U kontrolnoj grupi 72,1% je zahtevalo intubaciju u prva 72 sata što je ozbiljan procenat i ukazuje na potrebu za poznavanjem mera koje su primenjene u slučaju neuspeha kako bi se rezultati odgovarajuće tumačili.

Još jedna manjkavost studije je delimična selektivnost analizirane populacije. Od planiranih 5187 beba od 25 do 28 nedelje gestacije, samo 1192 (23%) je ispunjavalo kriterijume za ulazak u studiju od čega je pak svega 485 novorođenčadi bilo uključeno iz razloga što su ostali bili intubirani na rođenju pre stabilizacije CPAP-om (2369/46%) ili su zahtevali manji stepen respiratorne podrške (1577/30%) u odnosu na ulazne kriterijumu te se rezultati studije ne mogu generalizovati za svu novorođenčad te gestacije.

Iako efekat MIST tehnike na smrtni ishod ili BPD i smrtni ishod kao primarni zahteva dalja ispitivanja i razjašnjenja, Dargaville i kolege su ukazale na važne aspekte o efikasnosti i bezbednosti MIST tehnike u primeni kod ekstremno pretermijske novorođenčadi od 25 do 28 gestacione nedelje sa blagim RDS-om koja su stabilizovana CPAP-om.

Nove potencijalne terapije za prevenciju i terapiju bronhopulmonalne displazije su: antenatalni vitamin C, kortikosteroidi (rano uvođenje niskih doza hidrocortisona, budesonid + surfaktant intra trahealno, terapija stem ćelijama, IGF-1/IGFBP-3, MicroRNAs(miRs)). (6,7,8)

Zaključak našeg preglednog članka o BPD je da treba vrlo ozbiljno sagledavati pristup prevremeno rođenoj deci, koristi i prednosti postojećih ali i novih terapijskih postupaka.

#### Literatura:

1. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. David G Sweet, Virgilio Carnielli, Gorm Greisen, Mikko Hallman, Eren Ozek, Arjan Te Pas, Richard Plavka, Charles C Roehr, Ola D Saugstad, Umberto Simeoni, Christian P Speer, Maximo Vento, Gerhard H A Visser, Henry L Halliday. *Neonatology*. 2019;115(4):432-450. doi: 10.1159/000499361.
2. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants; a systematic review and meta-analysis. Tetsuya Isayama, MD, MSc, Hiroko Iwami, MD; Sarah McDonald, MD, FRCSC, MSc; et al. *JAMA*. 2016;316(6):611-624. doi:10.1001/jama.2016.10708.
3. Comparative efficacy of methods for surfactant administration: a network meta-analysis. Ioannis Bellos, Georgia Fitrou, Raffaella Panza, Aakash Pandita. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. Ed. 2021 Sep;106(5):474-487. doi: 10.1136/archdischild-2020-319763. Epub 2021 Jan 15.
4. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. Wolfgang Göpel, Angela Kribs, Andreas Ziegler, Reinhard Laux, Thomas Hoehn, Christian Wieg, Jens Siegel, Stefan Avenarius, Axel von der Wense, Matthias Vochem, Peter Groneck, Ursula Weller, Jens Möller, Christoph Härtel, Sebastian Haller, Bernhard Roth, Egbert Herting, German Neonatal Network. *Lancet*. 2011 Nov 5;378(9803):1627-34. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60986-0. Epub 2011 Sep 29.
5. Minimally Invasive Surfactant Therapy to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants, Tetsuya Isayama, MD, MSc, PhD, *JAMA*. 2021; 326(24):2475-2476. doi:10.1001/jama.2021.21667.
6. Roberts K, Stepanovich G, Bhatt-Mehta V, Donn SM. New Pharmacologic Approaches to Bronchopulmonary Dysplasia. *J Exp Pharmacol*. 2021 Mar 25;13:377-396. doi: 10.2147/JEP.S262350. PMID: 33790663; PMCID: PMC8006962.
7. Nascimento CP, Maia LP, Alves PT, Paula AT, Cunha Junior JP, Abdallah VOS, Ferreira DMLM, Goulart LR, Azevedo VMGO. Invasive mechanical ventilation and biomarkers as predictors of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2021 May-Jun;97(3):280-286. doi: 10.1016/j.jped.2020.03.006. Epub 2020 May 11. PMID: 32407675; PMCID: PMC9432278.
8. Sahni M, Bhandari V. Recent advances in understanding and management of bronchopulmonary dysplasia. *F1000Res*. 2020 Jul 14;9:F1000 Faculty Rev-703. doi: 10.12688/f1000research.25338.1. PMID: 32704351; PMCID: PMC7361502.

---

**Primljen/Received:** 10.4.2022.

**Prihvaćen/Accepted:** 25.3.2023.

---

#### Correspondance to:

Dr Borko Veković  
Generala Vladimira Kondića 1/20, Beograd, Srbija  
Mail vekovich@gmail.com

---