

# Újszülöttek krónikus tüdőbetegségének patomechanizmusa, diagnosztikája és kezelése

Dr Szabó Miklós  
Semmelweis Egyetem  
I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika  
Gyermektüdőgyógyász továbbképzés -2002

## A bronchopulmonális dysplasia ( BPD) klinikai defíniói

- **Nortway 1967** Respirátor dependencia + jellegzetes 4 stádiumos radiológiai kép ( N.E.J.Med 276,357-368,1967)
- **Bancalari 1979** Újszülöttkorban asszisztált lélegeztetés ( $\geq 3$  nap) + légzési elégtelenség + oxygen dependencia 28 napos koron túl ( J.Pediatr. 95,818-823,1979)
- **HIFI Study Group 1989** Oxygen dependencia a 28. életnap után + a tüdő abnormális radiológiai képe (New. Engl. J.Med.1989 320:88-93)
- **Shennan 1988** Asszisztált respiráció az első életnapokban + oxygen dependencia a 36. postconceptionalis héten + radiológiai eltérések (Pediatrics 82, 527-532,1988)

## **A BPD új terminus technicusa**

A definíciók változásával az állapotot mára a

**„chronic lung disease” ( CLD )**

névvel jelölik, a „broncholpulmonális dysplasia” fogalmat a korábbi IV. stádiumú BPD ( radiológiailag: „lépesméz tüdő” ) megnevezésére használják.

## **A CLD etiológiája**

- **a tüdő immaturitása**
- **barotrauma ( volutrauma )**
- **inflammáció**
- **oxigén toxicitás**
- **tüdőoedma/nyitott ductus arteriosus**
- **fertőzések**
- **genetikai hajlam**

## A BPD / CLD gyakorisága

### USA-beli adatok:

- 1250-1500 g szül. súlyú túlélők : 13 %
- 700 - 800 g szül. súlyú túlélők : 75%

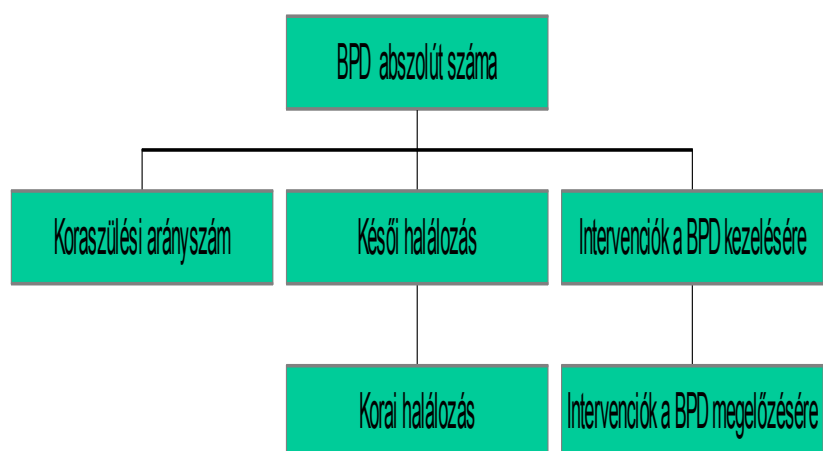
Merritt TA Ed Contemporary Issues in Fetal and Neonatal Medicine Vol4. 1988.

### Magyarországon:

Az összes túlélő 1500 g alatti koraszülött körében: 25-28 %

1998 / 1999 országos éves PIC munkaértekezlet adatai alapján

## A BPD előfordulását befolyásoló epidemiológiai / klinikai faktorok

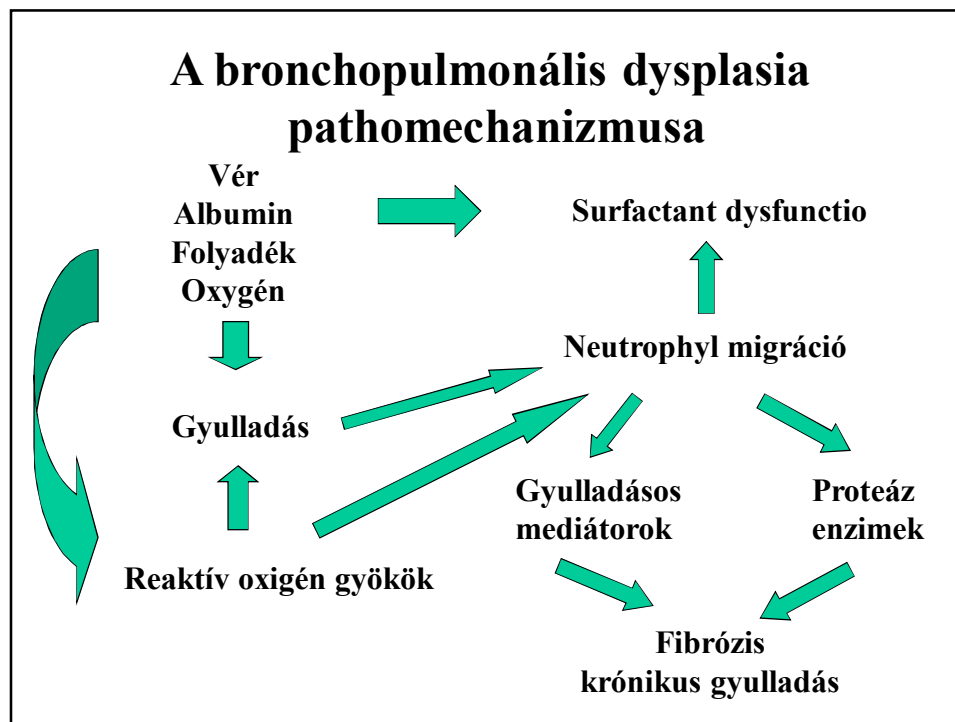


## **A CLD előfordulásának változása**

- Magyarországon nincsenek értékelhető felmérések az elmúlt évek CLD előfordulási gyakoriságáról.
- Mivel a koraszülési ráta csökkenése sokkal kisebb léptékű mint az igen éretlen koraszülöttek életkilátásainak javulása,  
mind a **CLD előfordulási arányszáma** mind **abszolút száma** valószínűleg **növekszik**.

## **A BPD/CLD pathológiája**

1. **Exudatív, diffúz alveolaris károsodás fázisa**
  - atelectasiás/emphysemás területek
  - bronchiális mucosa hyperplasia/ metaplasia
  - excessiv mucus secretio és alveolaris macrophag exudatio
2. **Regeneratív, fibroproliferatív szakasz**
  - peribronchiális simaizom hypertrophia
  - basal membran focális megvastagodása és fibrosisa
  - pulmonális hypertonia típ. vasculáris hystológiai jelei
3. **Reparatív szak**



### Barotrauma / Volutrauma szerepe a CLD pathogenesisében

- Magas tidal volume pozitív vagy negatív nyomással létrehozva ugyanazt a kórszövettani elváltozást (oedema) okozza (Dreyfuss Am.Rev.Res.Dis. 137,1159,1988)
- Magas PIP alacsony tidal volume mellett nem károsít.
- 45 H<sub>2</sub>Ocm-es PIP nem okoz tüdőoedemát, ha a mellkasra kívülről nyomás nehezedik.
- 30 H<sub>2</sub>Ocm-es PIP ellennyomás nélkül tüdőoedemát okoz (Hernandes: J.Appl.Physiol. 66,2364,1989).
- Újszülött bárányok tüdőszövetének nyirokáramlása (az oedemaképződés mértékének jele) egyenesen arányos a tidal volume emelkedésével. Ez megakadályozható a mellkas kitéréseket akadályozó kötéssel (Carlton J.Appl.Physiol.69,577,1990)

## **A lélegeztetés módjának hatása a CLD gyakoriságára ( A )**

### **Kíméletes lélegeztetés : „permisszív” hypercapnia**

(Mariani: Pediatr.Res. 41,163A,1997)

**45 - 55 Hgmm pCO<sub>2</sub> versus 35 - 45 Hgmm pCO<sub>2</sub>**

Eredmény:

- csökkenő BPD incidencia
- rövidebb idejű O<sub>2</sub> dependencia
- rövidebb respirációs idő

## **A lélegeztetés módjának hatása a CLD gyakoriságára ( B )**

### **Szinkronizált lélegeztetés**

( Bernstein: J.Pediatr. 126,769,1995)

1500 g alatt szül. súlyú koraszülöttek (96 eset)  
a BPD incidencia SIMV esetén alacsonyabb  
(SIMV: 47%, IMV: 72%, p<0,05)

## A lélegeztetés módjának hatása a CLD gyakoriságára ( C )

### HFOV

alacsony tüdővolumen mellett nem  
csökkenti a BPD incidenciát  
(HiFi Study: J.Pediatr. 116,993,1990)

HFOV optimális tüdővolumen mellett  
szignifikánsan csökkenti a BPD  
gyakoriságot (foly. levő klinikai vizsg.)

## A hypocarbia és a CLD összefüggése

751 - 1000 g között a BPD kialakulás legjobb előjele  
az élet első 96 órájában mért 40 Hgmm alatti pCO<sub>2</sub>  
tenzió (Kraybitt J.Pediatr. 115,115,1989)

<b>pCO<sub>2</sub></b>	<b>az élet első 6 órájában</b>	<b>BPD incidencia</b>
< 29	Hgmm	5,6 x
29 – 40	Hgmm	3,0 x
> 40	Hgmm	1 x

(Garland: Arch.Pediatr.Adolesc.Med. 149,617,1995)

## **Surfactant kezelés hatása a CLD gyakoriságára**

- Szintetikus és természetes surfactant kezelés nem csökkenti a BPD incidenciát (Meritt: N.E.J.Med. 315,785,1986 és J.Pediat. 118,581,1991)
- Korai és késői ("rescue") kezelés nem befolyásolja a BPD incidenciát
- Igen korai ( $< 2$  h) és későbbi ( $> 2$  h) alkalmazás esetén a BPD gyakoriság csökken (7,9 vs 11,8%). "OSIRIS" study (n=6774). Lancet, 340, 1363, 1992

## **A surfactant kezelés és CLD gyakoriság konklúziók**

1. A surfactant kiterjedt használata nyomán bekövetkezett javuló túlélés mellett a BPD incidenciája változatlan
2. Igen korán alkalmazott surfactant esetén az incidencia kissé csökken



## A bronchopulmonális dysplasia prophylaxisának lehetséges módjai

- |                                 |   |                        |
|---------------------------------|---|------------------------|
| 1. Antenatalis steroid          | - | igen                   |
| 2. Antenatalis TRH              | - | nem                    |
| <b>3. Surfactant</b>            | - | csak preventív         |
| <b>4. Permissiv Hypercapnia</b> | - | igen                   |
| 5. Superoxid Dismutase          | - | ?                      |
| 6. Korai postnatalis steroid    | - | késői mellékhatások !! |
| 7. Folyadék restrikció          | - | igen                   |
| 8. SIMV / HFOV                  | - | mihez képest ?         |
| 9. Inositol                     | - | ?                      |
| 10. Vitamin A                   | - | ?                      |
| 11. Vitamin E                   | - | ?                      |
| 12. Intralipid alkalmazása      | - | ?                      |

## A bronchopulmonális dysplasia kezelésének lehetőségei

Táplálás

- 1. Diuretikumok**
- 2. Steroidok**
3. Bronchodilatátorok
4. Cromolyn, Ketotifen
5. RSV immun globulin
6. Oxygen

## **A diureticumok hatása bronchopulmonalis dysplasiában**

### **Klinikai tapasztalatok**

- a tüdőfunkciók 1 órán belül javulnak
- 7 napos kezelés után tartós javulás
- végső kimenetelre vonatkozó adat nincs

## **A diureticumok hatása bronchopulmonalis dysplasiában**

### **Hatásmechanizmus**

- BPD korai szakaszára az interstitialis oedema jellemző.
- Az interstitium folyadékja jelentősen csökkenthető diuretikumokkal.
- Ez a tüdő nyirokáramlásának csökkenését eredményezi.
- Egyes diuretikumok (Furosemide) javítják a ventilatio / perfusio arányát.

## A postnatalis glukokortikoid kezelés lehetséges indikációi koraszülöttekben

1. BPD kezelés
2. BPD megelőzése
3. Pulmonális intersticiális emphysema ( PIE) kezelése
4. MAS kezelése
- 5. Systemás hypotensio**
  - Systemás hypotensio volumen és presszor adása után
  - Mellékvese elégtelenség koraszülöttnben

## Glukokortikoid dózis equivalenciák (mg/kg)

	Supple- mentáció	Stressz dózis	terápiás	hatástartam
<b>Cortisol</b>	0.7	1.5	12.5	rövid
<b>Dexame- thasone</b>	0.03	0.1	0.5	hosszú

## **A postnatális steroid kezelés klinikai hatása a CLD kezelésében**

1. Csökkenti a légúti ellenállást
2. Compliance emelkedik
3. Csökkenti az O<sub>2</sub> igényt
4. Megkönnyíti az extubálást
5. Nem emeli szignifikánsan az  
infekciók számát

## **A CLD kezelésében alkalmazott steroid mellékhatásai**

- glucose intoleranciát okoz
- gyomorvérzés előfordul
- a szisztémás vérnyomás emelkedik
- gátolja a növekedést
- cardiomyopathia
- periventricularis keringészavar /  
fejkörfogat növekedés lassúbb

### **Az újszülöttkori postnatális szisztémás steroid kezelés idegrendszeri hatásai**

- • Hypothalamo - hypophyseális tengely
- • Hippocampus, Limbicus struktúrák
- LMS ( limbicus motoros rendszer ) : diffúz monoaminerg rostrendszerének direkt végződése van a gerinvelőben az interneuronokon és motoneuronokon.
- Cerebrális neuronok: neurogenesis csökken ( az agy térfogata, súlya, gyrifikációja csökken ). A csökkent / lassult gyrifikáció human megfigyelés is ( MR vizsgálatok)

### **Evidence based utánvizsgálatok a postnatális steroid kezelés biztonságosságáról ( A )**

#### **Morley: Postnatal steroids:review of the effect on survival and motor function**

(ESPR ann. Meeting 2000. Rhodos)

- A. 29 klinikai vizsgálat metaanalízisével az 5 éves korban mért túlélésben nem volt különbség
- B. 8 vizsgálatban közöltek adatokat a neurológiai kimenetelről

## Evidence based utánvizsgálatok a postnatális steroid kezelés biztonságosságáról ( B)

	Steroid igen	Steroid nem	ERD	CI
Motoros dysfunkció incidenciája	31,2 %	15.3%	15.9 %	9.8 -22
Neurológiai károsodás nélküli túlélés	50,0 %	60.5%	10.2%	-16.2 - 4.2

## Összefoglalás

- A CLD az éretlen koraszülöttek funkcionális és struktúrális tüdő-éretlenségéből fakadó krónikus betegség, melyet döntően a tüdő mechanikai károsodása indukálta gyulladós folyamatok hoznak létre.
- A CLD incidenciája nagy valószínűséggel emelkedik hazánkban.
- A CLD kezelésében alkalmazott nagy hatékonyságú steroid kezelés háttérbe szorulása várható, az azzal összefüggésbe hozható késői neurológiai károsodások kockázata miatt.