

DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPIII PREMaturi: ASPECTE PATOGENICE

Aliona Cotoman^{1,2}, Svetlana Șciuca^{1,2}, Eva Gudumac

*¹Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie, IP Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",*

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chisinau, Republica Moldova

Rezumat: Displazia bronhopulmonară este o afecțiune respiratorie cronică ce afectează nou-născuții prematuri, în special pe cei care necesită intervenție medicală intensivă și asistență respiratorie timpurie în viața lor neonatală. Infecția intrauterină poate avea un impact semnificativ asupra sănătății pulmonare a prematurului și poate influența dezvoltarea DBP. DBP este cea mai frecventă morbiditate respiratorie la sugarii prematuri, care afectează aproape 10.000 de nou-născuți în fiecare an în Statele Unite. În ultimele două decenii, incidența DBP a rămas în mare parte neschimbată; cu toate acestea, patofiziologia sa schimbat odată cu îmbunătățirea substanțială a managementului respirator al sugarilor cu greutate extrem de mică la naștere (GEMN). Aici am încercat să revizuiem și să rezumăm în mod cuprinzător literatura actuală despre patogeneza DBP. Scopul nostru este de a oferi o perspectivă pentru a ajuta la progresul în continuare în prevenirea și gestionarea DBP severă la sugarii GEMN.

Cuvinte cheie: displazie bronhopulmonară, patogenie, greutate, vârsta de gestație.

Introducere: Prezența DBP este influențată de factori atât antenatali, cât și postnatali [1]. Infecția și inflamația antenatală reduc riscul de deficit de surfactant [2], probabil prin explozia cortizolului fetal [3]. Reducerea semnelor de suferință respiratorie poate fi corelată cu diminuarea riscului de DBP. Cu toate acestea, markerii infecției antenatale sunt asociați cu un risc înalt de DBP în rândul nou-născuților prematuri [4]. Infecția neonatală, inclusiv sepsisul și pneumonia, de asemenea sunt factori de risc pentru DBP. Cauza leziunilor pulmonare, atât în infecția antenatală, cât și în cea postnatală, se consideră citochinele proinflamatorii [5]. Aceste citochine pot fi produse de către macrofage în plămâni sau în căile aeriene, sau pot fi transportate în pulmoni prin intermediul circulației pulmonare. Inițial, ventilația mecanică drept factor de risc pentru DBP a fost descoperită de către Northway și coaut. [6,7]. Creșterea presiunii intrapulmonare și leziunile tisulare cauzate de barotraumă și toxicitatea oxigenului conduc la eliberarea

mediatorilor proinflamatori, care sunt asociați cu dezvoltarea DBP. Prin urmare, ventilația mecanică de asemenea poate provoca inflamație pulmonară.

Patogeneza DBP [8] este multifactorială și poate începe în uter, cu declanșatori care interferează cu dezvoltarea plămânilor, provocând naștere prematură [1,8]. Factorii ce contribuie la dezvoltarea DBP pot fi identificați în perioada de viață intrauterină. Factorii genetici, infecția fetală, inflamația, oxidantul stresului, glucocorticoidul prenatal etc. pot duce la naștere prematură, fiind implicați în dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie (SDR). Tratamentul SDR după aplicarea prematură a ventilației mecanice și suplimentarea oxigenului afectează plămânul imaturului. Sechelele pulmonare pot fi determinate de infecție, inflamație, stres oxidativ și malnutriție, care interferează cu dezvoltarea pulmonară postnatală. Deși plămânul rănit se poate recupera parțial datorită tratamentului și regenerării eficiente, supraviețuirii bolilor pulmonare cronice neonatale sunt afectați mai târziu, atât în copilărie, cât și la vârsta adultă. [9,10]

Acești factori prenatali includ retardul de creștere intrauterină pentru vârsta gestațională, corioamnionita, predispoziția genetică și expunerea la produse din tutun, alcool și droguri [11,12]. După nașterea prematură, resuscitare, ventilație mecanică, oxigenoterapie pentru a trata SDR, infecția este, de asemenea, cea care poate cauza vătămarea pulmonară la pacienții cu risc de DBP [13,14]. Ventilația și oxigenul suplimentar declanșează deteriorarea țesuturilor și interferează cu plămânul în curs de dezvoltare, ducând la alveolarizare și vascularizare aberantă [15]. Inflamațiile cauzate de infecția intrauterină și strategiile de tratament postnatal pentru SDR constituie, de asemenea, factori importanți în dezvoltarea DBP [16,17].

Inflamația atrage și activează celulele inflamatorii, inclusiv macrofage și neutrofile, care, împreună cu proteazele și citokinele eliberate de acestea, migrează în interstițiul dintre două straturi ale membranei respiratorii – endoteliul vascular rănit și epiteliul pulmonar – și provoacă îngroșarea septului și fibroză. În plus, celulele inflamatorii se acumulează în lumenul alveolar după traversarea membranei respiratorii [3] În DBP severă, scurgerile din fibrinogenul proteinelor plasmatică în lumenul alveolar vor duce la depunerea fibrinei pe partea luminală a membranei respiratorii și vor reduce funcția pulmonară [18]. Mai mult, funcția pulmonară este afectată în continuare de remodelarea vasculară. Aceste celule vor prolifera și se vor contracta, reducând astfel lumenul vascular, ceea ce duce la hipertensiune pulmonară și boli ale inimii drepte [19].

Supraviețuirii unei nașteri premature și ai DBP sunt afectați nu doar direct după naștere; funcția pulmonară poate fi afectată și mai târziu, în copilăria

timpurie și la începutul vârstei adulte. Acești copii sunt respitalizați frecvent pentru infecții ale căilor respiratorii, wheezing, astm și prezintă un risc mai mare de a dezvolta hipertensiune pulmonară arterială și boli pulmonare cronice obstructive la vârste relativ tinere. În plus, ei pot suferi și de alte morbidități ale prematurității, cum ar fi retinopatia, tulburările de neurodezvoltare și creșterea întârziată [20,21], care pot duce la multiple handicapuri și, prin urmare, nu numai că afectează în mod negativ calitatea vieții lor, ci rezultă într-o povară grea pentru familie și societate. Prin urmare, este stringentă elaborarea unor noi strategii de tratare eficiente a simptomelor sindromului de detresă respiratorie după nașterea prematură, pentru a preveni leziunile pulmonare ale plămânului imatur, DBP și morbiditatea ulterioară [17].

Fenotipul observat la prematurii cu DBP este rezultatul final al unui proces multifactorial complex, în care diferiți factori prenatali și postnatali compromit dezvoltarea normală a plămânului imatur .

La nou-născuții prematur, plămânii sunt deseori expuși la mai multe surse de rănire, atât înainte, cât și după naștere. Aceste expuneri, împreună cu susceptibilitatea genetică la dezvoltarea pulmonară, pot provoca deteriorarea parenchimului, inducând o abatere de la calea normală de dezvoltare. Bebelușii născuți la o vârstă gestațională de 23 până la 30 de săptămâni, pe parcursul fazelor canaliculare și saculare ale dezvoltării pulmonare prezintă cel mai mare risc pentru displazie bronhopulmonară. Momentul specific și durata expunerilor influențează modelul de afectare pulmonară ce poate apărea [22]. În special, prevalența DBP la sugarii ventilați mecanic este invers legată de vârsta gestațională și de greutatea la naștere. Conform cercetătorilor, dezvoltarea incompletă a plămânilor sau leziunea în timpul unei ferestre critice de dezvoltare a plămânului influențează apariția DBP [23]. Pe lângă prematuritate, alți câțiva factori pot perturba creșterea alveolară, inclusiv dezvoltarea vasculară pulmonară, dar fără a se limita la ventilația mecanică, toxicitatea oxigenului, infecția pre- sau postnatală, inflamația și restricția de creștere sau deficiențele nutritive. Este recunoscută relația dintre predispoziția genetică și riscul de boală.

Actualmente nu există o teorie unică referitoare la mecanismele fiziopatologice din țesutul pulmonar al prematurului, însă este cunoscut faptul că au loc modificări semnificative la prematurii diagnosticați cu sindromul de detresă respiratorie, care necesită ventilație mecanică sau o concentrație mare de oxigen inspirat. Aceste modificări apar din cauza dereglărilor schimbului de gaze, colapsului pulmonar, fibrozei, disfuncției și inflamației țesutului pulmonar [24].

Prematuritatea reprezintă un factor important de risc pentru infecțiile neonatale cu debut timpuriu, prevalența acestor infecții fiind de până la 26/1.000 de nou-născuți cu greutate extrem de mică la naștere și de 8/1.000 de nou-născuți cu greutate la naștere între 1.000 g și 1.500 g. De asemenea, prevalența în cadrul populației de prematuri cu VG sub 35 de săptămâni este cuprinsă între 4,8% și 16,9%, comparativ cu nou-născuții cu VG peste 35 de săptămâni, la care prevalența variază între 0,47% și 1,24% [25]. Infecțiile neonatale cu debut timpuriu au o incidență variabilă în funcție de regiune, inclusiv între unitățile medicale, dar și în funcție de vârsta de gestație – incidența crește odată cu scăderea VG, fiind în general cuprinsă între 0,5–4/1.000 de nașteri cu feți vii în cazul infecțiilor confirmate prin hemoculturi [26].

Conform unei metaanalize a 122 de studii, sepsisul neonatal timpuriu confirmat prin examinări de laborator la nou-născuții din mame cu infecție amniotică confirmată de laborator a constituit în medie 17,2%, prevalența sepsisului neonatal confirmat de laborator la nou-născuții din mame cu factori de risc (ruperea prelungită a membranelor amniotice, ruperea prematură a membranelor amniotice etc.) a fost de 2,9% și 19,2% [27].

Infecțiile neonatale cu debut timpuriu sunt produse de germeni transmiși vertical de la mamă fie intrauterin, fie în timpul travaliului, fie prin intermediul lichidului amniotic infectat și/sau transplacentar în cazul bacteriemiei (infecția intraamniotică), fie în timpul nașterii, ascendent [28].

În ultimii ani, multe țări au semnalat modificări ale etiologiei infecțiilor neonatale cu debut timpuriu, observându-se o reducere a infecțiilor produse de SGB și creșterea prevalenței infecțiilor cu *Escherichia coli*. În cazul prematurilor însă, etiologia infecțiilor neonatale cu debut timpuriu este dominată de germeni gramnegativi, în special de *E. coli*. Etiologia infecțiilor neonatale poate include și alte bacterii, precum *S.aureus* și stafilococul coagulazo-negativ, streptococi nonpiogenici (*viridans*, *mitis*), specii de enterococi, bacili gramnegativi (*Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*), *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, dar și virusuri (virusul herpesic tipurile 1 și 2, enterovirusuri și parechovirusuri) și fungi [29].

Infecția intrauterină este o cauză majoră a travaliului prematur cu sau fără membrane intacte. Ea este prezentă în aproximativ 25% din toate nașterile premature și cu cât vârsta gestațională la naștere este mai mică, cu atât frecvența infecției intraamniotice este mai mare. De asemenea, microorganismele pot avea acces la făt înainte de naștere. Cele mai frecvente microorganisme implicate în infecțiile intrauterine sunt *Ureaplasma urealyticum*, speciile *Fusobacterium* și

Mycoplasma hominis. Rolul *Chlamydia trachomatis* și a virusurilor în travaliul prematur rămâne de stabilit [30]

Așa dar, infecția/inflamația intrauterină joacă un rol important în dezvoltarea leziunii pulmonare și a displaziei bronhopulmonare la nou-născuții prematuri. Deși este probabilă o genезă multifactorială, mecanismele implicate în DBP după infecția/inflamația intrauterină în mare parte nu sunt cunoscute.

În concluzie, patogenia displaziei bronhopulmonare este multifactorială, incluzând factori de risc precum nașterea prematură, ventilația mecanică, toxicitatea oxigenului, infecțiile și factorii genetici. Se consideră că leziunile pulmonare asociate cu DBP rezultă din interacțiunea dintre imaturitatea pulmonară, expunerea fetală și neonatală la mediatori inflamatori, stresul oxidativ și semnalizarea anormală a factorului de creștere. Aceste leziuni conduc la afectarea creșterii alveolare și vasculare, rezultând un model caracteristic de dezvoltare anormală a plămânilor, care include scăderea alveolarizării, îngroșarea interstițiului și vascularizația perturbată. Deși patogenia DBP nu este încă pe deplin înțeleasă, progresele în cercetare ar putea facilita identificarea unor ținte terapeutice potențiale pentru această afecțiune complexă.

Bibliografie

1. Dankhara N., Holla I., Ramarao S., and R. Kalikkot Thekkeveedu, "Bronchopulmonary Dysplasia: Pathogenesis and Pathophysiology," 2023. doi: 10.3390/jcm12134207.
2. Zecchi R. *et al.*, "Surfactant-assisted distal pulmonary distribution of budesonide revealed by mass spectrometry imaging," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 6, 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13060868.
3. Balany J. and Bhandari V., "Understanding the impact of infection, inflammation, and their persistence in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia," 2015. doi: 10.3389/fmed.2015.00090.
4. Bury G. *et al.*, "Diagnosis of neonatal late-onset infection in very preterm infant: Inter-observer agreement and international classifications," *Int J Environ Res Public Health*, vol. 18, no. 3, 2021, doi: 10.3390/ijerph18030882.
5. Speer C. P., "Pre- and postnatal inflammatory mechanisms in chronic lung disease of preterm infants," 2004. doi: 10.1016/S1526-0542(04)90045-0.
6. Northway W. H. Jr., Rosan R. C., Porter D. Y., and Northway W. H., "Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia," *N Engl J Med*, vol. 276, 1967.
7. Cokyaman T., "Bronchopulmonary Dysplasia Frequency and Risk Factors in Very Low Birth Weight Infants: a 3-Year Retrospective Study," *North Clin Istanbul*, 2019, doi: 10.14744/nci.2019.23427.
8. Kalikkot Thekkeveedu R., Guaman M. C., and Shivanna B., "Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology," 2017. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.014.

9. Moore P. E. *et al.*, “Early oxidative stress biomarkers predict short and long-term respiratory morbidities in preterm infants,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 191, 2015.
10. Protti A. *et al.*, “Lung stress and strain during mechanical ventilation: Any difference between static and dynamics?,” *Crit Care Med*, vol. 41, no. 4, 2013, doi: 10.1097/CCM.0b013e31827417a6.
11. Kramer B. W., “Antenatal inflammation and lung injury: Prenatal origin of neonatal disease,” *Journal of Perinatology*, vol. 28, 2008, doi: 10.1038/jp.2008.46.
12. Johnson M. *et al.*, “Prenatal Exposure to Air Pollution and Respiratory Distress in Term Newborns: Results from the MIREC Prospective Pregnancy Cohort,” *Environ Health Perspect*, vol. 132, no. 1, 2024, doi: 10.1289/EHP12880.
13. Beitler J. R., Malhotra A., and Thompson B. T., “Ventilator-induced Lung Injury,” 2016. doi: 10.1016/j.ccm.2016.07.004.
14. Gien J., Kinsella J., Thrasher J., Grenolds A., Abman S. H., and Baker C. D., “Retrospective Analysis of an Interdisciplinary Ventilator Care Program Intervention on Survival of Infants with Ventilator-Dependent Bronchopulmonary Dysplasia,” *Am J Perinatol*, vol. 34, no. 2, 2017, doi: 10.1055/s-0036-1584897.
15. Vasques F., Duscio E., Cipulli F., Romitti F., Quintel M., and Gattinoni L., “Determinants and Prevention of Ventilator-Induced Lung Injury,” 2018. doi: 10.1016/j.ccc.2018.03.004.
16. Cressoni M. *et al.*, “Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 189, no. 2, 2014, doi: 10.1164/rccm.201308-1567OC.
17. Powers K., “Acute respiratory distress syndrome,” *J Am Acad Physician Assist*, vol. 35, no. 4, 2022, doi: 10.1097/01.JAA.0000823164.50706.27.
18. Kallapur S. G. and Jobe A. H., “Contribution of inflammation to lung injury and development,” 2006. doi: 10.1136/adc.2004.068544.
19. Speer C. P., “New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants,” in *Biology of the Neonate*, 2001. doi: 10.1159/000047092.
20. Zin A. and Gole G. A., “Retinopathy of Prematurity-Incidence Today,” 2013. doi: 10.1016/j.clp.2013.02.001.
21. Ma J., Gao Q., Liu G., Han M., Tian X., and J. Zheng, “Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in extremely preterm infants,” *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases*, vol. 37, no. 1, 2021, doi: 10.3760/cma.j.cn511434-20191011-00325.
22. Eric C Eichenwald M., MDAnn R Stark, “Bronchopulmonary dysplasia: Definition, pathogenesis, and clinical features,” *Jan 07, 2020*, 2020.
23. Kalikkot Thekkevedu R., El-Saie A., Prakash V., Katakam L., and Shivanna B., “Ventilation-Induced Lung Injury (VILI) in Neonates: Evidence-Based Concepts and Lung-Protective Strategies,” 2022. doi: 10.3390/jem11030557.
24. Bhandari A B. V., “Pathogenesis, pathology and pathophysiology of pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Front Biosci*,” vol. 8, pp. 370–80, 2003.
25. Risk factors for early neonatal sepsis in the term baby. Sri Lanka Journal of Child Health, “No Title,” *Neonatal sepsis biomarkers: where are we now? Research and Reports in Neonatology*, vol. 9, pp. 9–20, 2019.

26. Üstün N., "Incidence, risk factors, and adverse outcomes of acute kidney injury in very premature neonates: A single center experience," *Turk J Med Sci*, vol. 51, no. 5, 2021, doi: 10.3906/SAG-2012-348.
27. Alsulaiman A., Abuouf M., and Abou Al Seoud M., "Bronchopulmonary dysplasia (BPD) incidence and predictor factors in infant ≤ 32 weeks ga a local experiencea local experience," *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 27, 2014.
28. Chan GJ., Lee ACC., Baqui AH., "No Title," *Risk of Early Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global Systematic Review and Meta AnalysisPLoS Med*, vol. 10(8), p. e1001502., 2013.
29. Cunha G. S., Mezzacappa Filho F., and Ribeiro J. D., "Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso," *J Pediatr (Rio J)*, vol. 79, no. 6, 2003, doi: 10.1590/s0021-75572003000600015.
30. Collins J. J. P. *et al.*, "Inflammation in fetal sheep from intra-amniotic injection of *Ureaplasma parvum*," *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, vol. 299, no. 6, 2010, doi: 10.1152/ajplung.00183.2010.

INFECȚIA CU VIRUSUL RUBELLA CAUZĂ DE INFERTILITATE ȘI MALFORMAȚII LA FĂȚ: PATOGENIE, CLINICĂ, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT (REVIU BIBLIOGRAFIC)

**Coroban Milena¹, Catrinici Rodica²*

¹ State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Department of Pediatrics,

² Obstetrics, Gynecology and Human Reproduction Discipline, Nicolae Testimîțanu University

Rezumat: *Infecțiile TORCH* reprezintă un grup de infecții cauzate de agenți patogeni precum *Toxoplasma*, Rubeola, Citomegalovirus și Herpes simplex, care pot fi transmise de la mamă la făt în timpul sarcinii, având potențialul de a provoca complicații severe atât la mamă, cât și la copil. Transmiterea verticală a infecției cu Rubella declașează sindromul rubeolic congenital (CRS) ce afectează nou născutul și poate duce la anomalii congenitale severe și tulburări de dezvoltare pe termen lung la descendenți, subliniind necesitatea detectării precoce și a unor strategii preventive țintite. Vaccinarea pre-concepțională este esențială pentru femeile cu probleme de fertilitate, pentru a preveni ca infecția cu virusul Rubella să afecteze eventuala sarcină.

Cuvinte cheie: *Infertilitatea, Infecții, TORCH, Rubella, Sindrom rubeolic congenital, Vaccinare*