



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة تشرين
كلية الطب البشري

عسر التنسج القصبي الرئوي عند الوليد
Bronchopulmonary Dysplasia in Infants

بحث أعدّ لنيل درجة الإجازة في الطب البشري M.D.

بإشراف
الأستاذة الدكتورة هلا يعقوب يني

إعداد الطّالبتين

جود مراد الأصفري

بسمة حسين محمد

العام الدراسي 2023-2024



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة تشرين
كلية الطب البشري

عسر التنسج القصبي الرئوي عند الوليد
Bronchopulmonary Dysplasia in Infants

بحث أَعَدَّ لنيل درجة الإجازة في الطب البشري M.D.

بإشراف
الأستاذة الدكتورة هلا يعقوب يني

إعداد الطالبتين

جود مراد الأصفري

بسمة حسين محمد

العام الدراسي 2023-2024

رسالة شكر

إلى من كانت السبب في نجاح مشروعاتنا
من لم تبخل علينا بعلمٍ أو نصيحٍ وألهمتنا لتقديم أفضل ما لدينا،
إلى صاحبة القلب الأبيض.

الأستاذة الدكتورة هلا يني

إلى من كانوا لنا عوناً ولم يتوانوا في العطاء يوماً،
لكم منا كل الشكر والاحترام على ما بذلتموه لأجلنا.

الأستاذة أعضاء الهيئة التدريسية
في كلية الطب البشري

إلى الأماكن التي قضينا فيها أجمل الأيام،
تعلمنا في مدرجاتها أسرار العلوم، وعشنا بين أروقتها أحلى الذكريات،
وجمعتنا بأعلى الأصدقاء،
تلك الأماكن التي جعلتنا ما نحن عليه اليوم، والمحطة التي منها ننطلق.

جامعة تشرين ومستشفى تشرين الجامعي

الإهداءات

إلى من جعلت المستحيل ممكناً لأجلي،
إلى من آمنت بي أولاً قبل أن أومن بنفسي، من أنارت دربي وساعدتني بالوصول إلى ما أنا عليه الآن،
إلى توضيحاتها التي ليس لها حدود، ودعمها منقطع النظير،
إلى جُمانة أيامي وأفضل صديقة منحتني إياها الحياة.

إليك أُمي

إلى من أرث عنه حب التعلم وشغف المعرفة،
إلى من شق لي الطريق ومدني بكل ما قد أحتاج لأبلغ غايتي،
من برهن لي أن طلب العلم رحلة لا تنتهي، وأن الاجتهاد يولد المعجزات.

إليك أبي

إلى فخري في هذه الدنيا،
سندي الأقوى والكتف الذي عليه أُميل،
الأقرب إلى قلبي وأعلى ما أملك،
من يجلب الفرح لروحي، ويضيف الأمان إلى حياتي،
صاحب القلب النقي والشخصية الاستثنائية.

أخي ورفيق طفولتي آرام

إلى من أحملهم في قلبي دائماً،
أينما ذهبت ولطالما حييت.

جدي ابراهيم، جدتي بسمة
جدي صالح، جدتي منيرة، خالي توفيق

إلى من ترك أثراً عظيماً على حياتي،
من علمني الكثير، وغمرني بمحبته وعطاءه،
إلى الروح التي افتقدها في هذا اليوم وفي كل يوم.

خالي خليل

إلى من كانوا دائماً بجانبني،
من سهّلوا عليّ الوصول، وساندوني في كل خطوة من الطريق،
من أتتهم محبّة فيدخلون الفرح والطمأنينة لقلبي،
من بجوارهم أشعر بدفء العائلة وسعادة الدنيا.

خالي يوسف وزوجة خالي ملك،
خالي ابراهيم وزوجة خالي هدى،
خالي يعقوب، خالي ناجي

إلى أغلى ما أهدتني الحياة،
ومن لهم في قلبي الحصة الأكبر.

أولاد أخوالي: فرح، مايا، ياسمين،
ماريا، ديانا، كريستينا، دانيال

إلى من لم يبخلوا عليّ بالدعم، من شاركوني دوماً فرحة النجاح،
إلى عائلتي التي أحب.

أعمامي وعمّاتي

إلى المنزل الذي عشت فيه أجمل ذكريات طفولتي،
إلى عائلتي الثانية.

بيت تاتا أم ياسر

إلى من كانوا مصدرًا مستمرًا للدعم والعطاء،
وكانوا إلى جانبي في كل خطوة من هذا الطريق.

عمو محمود حاج عمر، خالتو هند عكرمة

إلى من كانوا لي ملاذًا آمنًا،
إلى الأيادي التي احتضنتني، والقلوب التي أحبتني بصدق.

خالتو أحلام هلول، خالتو غادة زازا،

خالتو فوزية اسبر، خالتو هلا محمد

إلى من تعلمت منها أن أحب ما أعمل،
من كانت لي مصدر إلهام ودافعاً للنجاح، وساندتني وشجعتني على الاستمرار،
من احتفلت بإنجازاتي صغيرةً كانت أم كبيرة، ووجدتها إلى جانبي في كل لحظة ضعف،
من تمتلك قلباً يتسع الكون بأكمله.

رهف ناصر

إلى صدفة أجمل من ألف اختيار،
إلى من بجواره عرفت معنى الأمان، وبصحبتة تهون الأيام،
إلى من أذهب إليه ضائعة، فأعود مدركة كل اتجاهاتي،
إلى خير ما أهدتني الحياة.

الدكتور جعفر هيفا

إلى من كانت لي خير عونٍ على مر السنين،
إلى القلب المليئ بالعطاء والوفاء والإخلاص، إلى من تذهل العالم القاسي بأفعالها الطيبة،
إلى الصعاب التي اجتزناها، والذكريات التي صنعناها، والأحلام التي حققناها،
شريكة كل محطات حياتي، من ليست عندي كالبقية.

جود الأصفري

إلى من زينت الطريق بالورود، من أضافت الجمال لتفاصيل رحلتي،
إلى من كانت لي نوراً في ظلمات الحياة، وملأها أماناً في عواصفها،
صديقة أيام الطفولة والشباب، الثابتة التي لم تتغير،
إلى صاحبة القلب النقي، والضحكة التي تبعث الدفء في قلبي.

يارا سويقات

إلى رفاق الخطوة الأولى والخطوة ما قبل الأخيرة،
إلى من أحملهم في عمق قلبي دائماً وأبداً.

أليسار الأسد، ديمة سليمان، يارا اسماعيل

من لم تفشل يوماً في وضع ابتسامة على وجهي، ومن تضيف البهجة لأي مكان توجد فيه،
شريكة المقعد الدراسي، القمر الأجمل،
إلى رفيقة أيامي وسنيني.

قمر حايك

إلى من شاركتهم الرحلة بكل تفاصيلها، فجعلوها أحلى وأسهل،
من آمنوا بي وساندوني منذ اللحظة الأولى.

الدكتور علي عضيمة، الدكتور نديم حلاق

إلى من بصحبتهم تهون الصعاب وتحلو الأوقات،
إلى أنقى القلوب، وأجمل الأشخاص،
ممتنة للحظة، وللوقت، وللمكان الذي جمعنا.

فاتنة سليمان، مايا اسماعيل

ضياء أحمد، محمد حورية، محمد علي

أحمد السخني، حاتم عباس، خالد الحمود، رام عمار

إلى من شاركوني الطريق منذ بدايته، ومن أضافوا الفرح لأيامي،
إلى جمعتنا وذكرياتنا وضحكاتنا،
إلى أصدقاء العمر.

بتول سعيد، جاك حنبوري، جلال شريف،
جميل صويلح، جورج ابراهيم، ظريف كنجو.
أوس سليمان، أوس عيسى، حيدر عذرة.

إلى اللذين يسكنون أجمل زاوية في ذاكرتي،
الذين يكفي أن أذكر أنهم في حياتي لابتسم.

أصدقائي في مدرسة يوسف فارس
ومدرسة الكميت بليدي للمتفوقين

إلى عائلتي الكبيرة،
من جمعتني بهم مقاعد الدراسة، وأروقة الجامعة ومدرجاتها،
فنشاركنا السنوات الخمس بطلوها ومرها، وكانوا لي خير الرفاق،
فخورة بكم وكلي ثقة بنجاحكم.

دفعتي الغالية، دفعة 2025

وأخيراً،

إلى من وضعوني على الطريق الصحيح، وأرشدوني في كل خطوة خطيتها،
تعجز الكلمات عن التعبير عن امتناني وتقديري، لكم الفضل في كل نجاح أصل إليه.

إلى أساتذتي في جميع مراحل دراستي
في مدرسة يوسف فارس ومدرسة الكميت بليدي للمتفوقين وجامعة تشرين
وإلى روح الأستاذ غفار حاتم.

فهرس البحث

11	فهرس الأشكال
11	فهرس الجداول
12	الاختصارات Abbreviations
13	المقدمة Introduction
14	عسر التنسج القصبي الرئوي عند الوليد Bronchopulmonary Dysplasia in infants
14	I. التعريف Definition
16	II. تطور المرض Evolution
16	III. وقوع المرض Incidence
17	IV. الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology
20	V. عوامل الخطر Risk factors
20	VI. الأعراض السريرية Clinical presentation
21	VII. التشخيص Diagnosis
25	VIII. التدبير Management
41	IX. الإنذار Prognosis
42	الخاتمة Conclusion
43	المراجع References

فهرس الأشكال

- 13 الشكل 1 شكل يقارن بين التنفس الطبيعي والتنفس المرضي ب BPD
- 15 الشكل 2 شكل يوضح العلاقة بين العمر الحولي المبكر وازدياد شدة ال BPD
- 16 الشكل 3 صور شعاعية بسيطة للصدر توضح الانتقال من عسر التنسج القصبي الرئوي الشديد في حقبة ما قبل السورفاكتانت (BPD كلاسيكي) مقارنةً بنمط شعاعي تقليدي من ال BPD الحديث
- 19 الشكل 4 مظهر عياني يوضح تنشؤاً ليفياً في BPD شديد
- 19 الشكل 5 صور مجهرية بؤرية لمقطع من الرئة
- 23 الشكل 6 صورة شعاعية بسيطة للصدر تبين وجود علامات خلالية خشنة، انخماص ومناطق من التمدد الرئوي (تحديداً في قاعدة الرئة اليسرى) بشكل نموذجي ل BPD
- 23 الشكل 7 تصوير طبقي محوري بمقطع عرضي عبر الفصوص العلوية بالنافذة الرئوية، يوضح ثخانة جدر قصبية وكثافات خطية وتحت جنبية (عتامات opacities) (مؤشر لداء بالطرق الهوائية الصغيرة) عند مريض مصاب ب BPD
- 23 الشكل 8 تخطيط صدى للقلب لمريض فرط توتر رئوي شديد
- 24 الشكل 9 صورة شعاعية بسيطة للصدر لطفل مصاب ب BPD مع فغر رغامى ومعالج بالتهوية المزمنة
- 37 الشكل 10 صورة شعاعية بسيطة للصدر بالوضعية الخلفية الأمامية. توضح الأسهم توسع بالشرابين الرئوية الرئيسية بما يتناسب مع ارتفاع التوتر الرئوي
- 38

فهرس الجداول

- 14 جدول 1 تعاريف مصطلحات المجموعات العمرية
- 28 جدول 2 جرعات إعطاء الفوروساميد
- 29 جدول 3 جرعات إعطاء البوميتانيد
- 30 جدول 4 جرعات إعطاء الكلوروثيازيد
- 32 جدول 5 جرعات إعطاء السبيرونولاكتون
- 33 جدول 6 جرعات إعطاء الموسعات القصبية

الاختصارات Abbreviations

الاختصار	المعنى باللغة الإنكليزية	المعنى باللغة العربية
BNP	B-type Natriuretic Peptide	الببتيد المدر للصوديوم نمط ب
BPD	Bronchopulmonary Dysplasia	عسر التنسج القصبي الرئوي
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	ضغط هواء مستمر إيجابي في الطرق التنفسية
FiO2	Fraction of inspired Oxygen	الجزء من الأكسجين المستنشق مع الهواء
GA	Gestational Age	العمر الحملي
IM	Intramuscular	عبر العضل
iNO	inhaled Nitric Oxide	أوكسيد النتريك المستنشق
INSURE	Intubation-Surfactant-Extubation	تنبيب - إعطاء سورفاكتانت - إزالة التنبيب
IV	Intravenous	عبر الوريد
LA	Left Atrium	الأذينة اليسرى
LISA	Less Invasive Surfactant Administration	إعطاء السورفاكتانت بشكل أقل غزواً
LV	Left Ventricle	البطين الأيسر
NP	Natriuretic Peptides	الببتيدات المدر للصوديوم
NS	Normal Saline	المحلول النظامي
PDA	Patent Ductus Arteriosus	القناة الشريانية المفتوحة
PMA	Post Menstrual Age	العمر بعد الحملي
PNA	Postnatal Age	العمر بعد الولادة
PO	Per Os	عبر الفم
RA	Right Atrium	الأذينة اليمنى
RDS	Respiratory Distress Syndrome	متلازمة الضائقة التنفسية
RV	Right Ventricle	البطين الأيمن
sBPD	severe Bronchopulmonary Dysplasia	عسر التنسج القصبي الرئوي الشديد

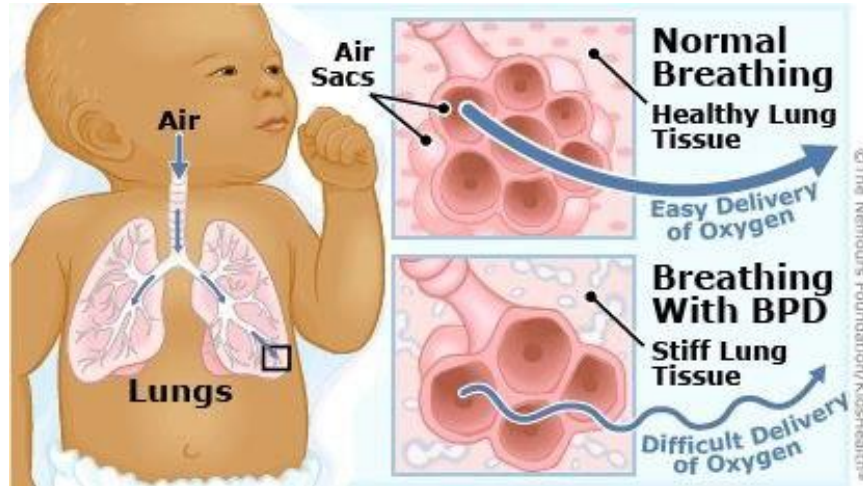
المقدمة Introduction:

يعتبر عسر التنسج القصي الرئوي Bronchopulmonary Dysplasia أحد المشاكل السريرية المرتبطة بعلاج متلازمة الضائقة التنفسية Respiratory Distress Syndrome لدى حديثي الولادة الذين قُبلوا في وحدة العناية المشددة.

عسر التنسج القصي الرئوي BPD هو أحد العقابيل طويلة الأمد لمتلازمة الضائقة التنفسية RDS، حيث أنه قبل أربعين عاماً توفي حوالي 50% من الولدان المصابين بال RDS، ولكن على مدى العقود الأربعة الماضية، أدت التطورات الهامة في كل من الوقاية والعلاج إلى تقليل هذا المعدل بشكل ملحوظ، إلا أنها تراكمت مع ازدياد بمعدلات الإصابة ب BPD.

نتيجة لذلك تحول التركيز من تقليل معدلات الوفيات إلى تحسين نتائج العلاج والوقاية من ال BPD، وعلى الرغم من الجهود المبذولة، لا يزال معدل وقوع هذه الظاهرة مرتفعاً عند الخدج ناقصي وزن الولادة والذين يعانون من بعض الحالات المرضية كالإنتان، بقاء القناة الشريانية مفتوحة وغيرها من تلك التي تستوجب العلاج طويل الأمد بالأكسجين عبر أجهزة التنفس الاصطناعي.

سننكلم في هذا البحث عن آليات تطور عسر التنسج القصي الرئوي، العوامل المؤهبة له، أعراضه السريرية، طرق التشخيص، وأحدث العلاجات المستخدمة.



-الشكل 1 شكل يقارن بين التنفس الطبيعي والتنفس المرضي ب BPD

عسر التنسج القصبي الرئوي عند الوليد Bronchopulmonary Dysplasia in infants

1. التعريف Definition:

يعتبر عسر التنسج القصبي الرئوي النموذجي (BPD) شكلاً من أشكال الاضطراب الرئوي المزمن لدى حديثي الولادة.

فمعظم الذين يطورون BPD هم من الخدج الذين احتاجوا للعلاج بالتهوية الميكانيكية والعلاج طويل الأمد بالأكسجين المكمل.

لقد كان يُعرف BPD على أنه مجرد اعتماد مستمر على الأكسجين حتى 28 يوماً من الحياة.

يتم التنبؤ بشدة الخلل الوظيفي الرئوي واعتلال التطور العصبي المتعلق بـ BPD في سن الطفولة المبكرة على نحو أكثر دقة من خلال الاعتماد على الأكسجين عند عمر 36 أسبوعاً بعد الحمل (PMA) postmenstrual age لدى الرضع المولودين دون سن 32 أسبوعاً من عمر الحمل (GA) gestational age وعند عمر 56 يوماً لدى الرضع ذوي عمر حمل أكبر.

العمر الزمني Chronological age	الزمن المنقضي منذ الولادة (أيام/ أسابيع/ أشهر/ سنوات).
العمر بعد الولادة (PNA) Postnatal age	العمر الزمني منذ الولادة. (PNA = Chronological age)
العمر الحملي (GA) Gestational age	يقاس بالأسابيع، وذلك منذ اليوم الأول لآخر دورة طمثية وحتى يوم الولادة.
العمر بعد الحمل Post menstrual age (PMA)	يقاس بالأسابيع، وذلك بإضافة العمر الزمني إلى العمر الحملي.
ملاحظة: $PMA = GA + Chronological\ age = GA + PNA$	

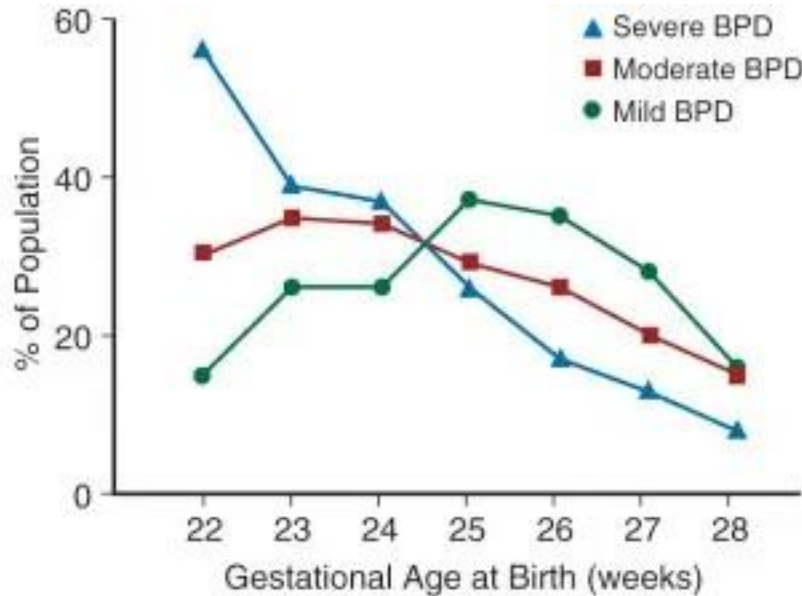
-جدول 1 تعاريف مصطلحات المجموعات العمرية.

وبالتالي، يتم تصنيف BPD في هذا السن التالي للولادة (postnatal age) بناءً على نوع الدعم التنفسي المطلوب للحفاظ على اشباع أكسجيني شرياني طبيعي ($< 89\%$) بين الرضع الذين كانوا بحاجة إلى الأكسجين المكمل (supplemental oxygen) خلال الأيام الـ 28 الأولى من حياتهم.

أ. عسر التنسج القصبوي الرئوي الخفيف (mild bronchopulmonary dysplasia):
الرضع الذين تم فطامهم عن استخدام الأكسجين المكمل.

ب. عسر التنسج القصبوي الرئوي المتوسط (moderate bronchopulmonary dysplasia):
الرضع الذين مازالوا بحاجة إلى ما يصل لنحو 30% من الأكسجين.

ج. عسر التنسج القصبوي الرئوي الشديد (severe bronchopulmonary dysplasia):
الرضع الذين تتجاوز احتياجاتهم 30% و/أو تشمل ضغط هواء مستمر إيجابي في الطرق التنفسية continuous positive airway pressure (CPAP) أو تهوية ميكانيكية.
ومع ذلك، اقترح حديثاً تصنيف عسر التنسج القصبوي الرئوي الشديد (sBPD) إلى نوع أول type 1 sBPD، والذي يتكون من اعتماد على الأكسجين بنسبة أكثر من 30% أو حاجة ل CPAP أنفي أو قنية أنفية عالية التدفق، ونوع ثاني type 2 sBPD إذا كان هناك حاجة للتهوية الميكانيكية، بغض النظر عن درجة الاعتماد على الأكسجين، في أو بعد عمر 36 أسبوع من عمر الحمل (PMA).

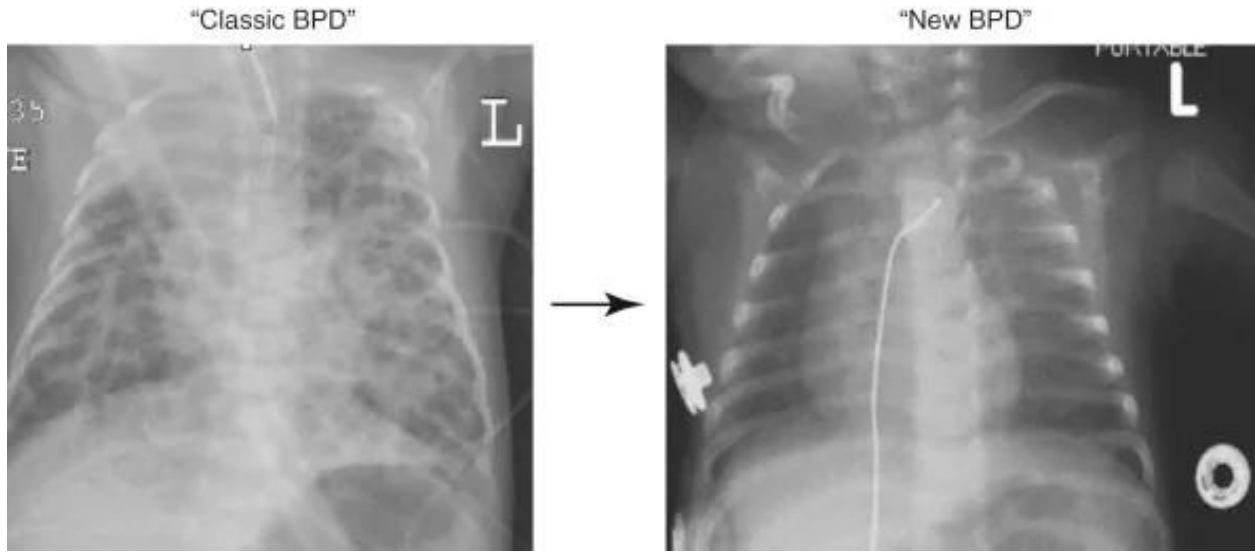


-الشكل 2 شكل يوضح العلاقة بين العمر الحمل المبكر وازدياد شدة ال BPD.

II. تطور المرض Evolution:

وصف Northway عسر التنسج القصبي الرئوي القديم أو الكلاسيكي في عام 1967 خلال حقبة ما قبل السورفاكتانت (presurfactant era) وقبل استخدام استراتيجيات التهوية الميكانيكية الأكثر لطفاً.

كان يتكون من تخرب الأنسجة في كل من الطرق الهوائية والأسناخ. على النقيض من ذلك، يتكون عسر التنسج القصبي الرئوي الحديث والجديد من عدم وجود أذيات إنما من توقف نمو الرئة وخلل في الحواجز بين الأسناخ وفي الأوعية الدموية المحيطة بها (alveolar septation and vascular simplification) (تغيير بنية الرئة remodeling).



-الشكل 3 صور شعاعية بسيطة للصدر توضح الانتقال من عسر التنسج القصبي الرئوي الشديد في حقبة ما قبل السورفاكتانت (BPD كلاسيكي) مقارنةً بنمط شعاعي تقليدي من الـ BPD الحديث.

III. وقوع المرض Incidence:

يتأثر حدوث عسر التنسج القصبي الرئوي بالعديد من عوامل الخطورة، وأهمها درجة عدم النضج. يزداد معدل حدوث الـ BPD مع انخفاض وزن الولادة ويؤثر على نحو ما يقارب من 30% من الرضع الذين يولدون بأوزان أقل من 1000 غرام. يعود التباين الكبير في معدلات الإصابة بين المراكز جزئياً إلى الفروق في الممارسات السريرية، مثل المعايير المستخدمة لإدارة التهوية الميكانيكية.

IV. الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology:

لا تكون الإصابة الرئوية الأولية دائماً واضحة عند الولادة. التطور الثانوي للإصابة الرئوية الدائمة هو نتيجة عملية إصلاح غير طبيعية لأذيات متكررة تحدث خلال نافذة حرجة من تطور الرئة.

أ. العوامل الرئيسية التي تساهم في عسر التنسج القصبي الرئوي هي كما يلي:

The major factors contributing to bronchopulmonary dysplasia are as follows:

1. الالتهاب Inflammation:

هو أساسي في تطور ال BPD، تظهر استجابة التهابية شديدة جداً (إفراز الحويصلات الهوائية لعدد كبير من الساييتوكينات الالتهابية بالإضافة إلى البالعات الكبيرة وخلايا الكريات البيضاء alveolar influx of numerous proinflammatory cytokines as well as macrophages and leukocytes) في الأيام القليلة الأولى من حياة الرضع الذين يتطور لديهم ال BPD بشكل متدرج.

2. التهوية الميكانيكية Mechanical ventilation:

الرضع الناجم عن الحجم أو رض الجدر الهوائية (Volutrauma/Barotrauma) هو واحد من عوامل المخاطر الرئيسية لتطور عسر التنسج القصبي الرئوي.

التقليل من استخدام التهوية الميكانيكية من خلال الاستخدام الباكر ل CPAP الأنفي، والدعم غير الغازي للتهوية التنفسية (التهوية بالضغط الإيجابي المتقطع عبر الأنف)، والاستخدام المبكر للميثيل كزانثينات methylxanthines (الكافيين) أدى إلى تقليل عدد أيام التهوية الميكانيكية، والحد من استخدام ستيروئيدات ما بعد الولادة، وانخفاض معدلات ال BPD الشديد.

3. التعرض للأكسجين Oxygen exposure:

كان عسر التنسج القصبى الرئوي الكلاسيكي الملاحظ قبل توافر العلاج بعامل التوتر السطحي الخارجي (exogenous surfactant) مرتبطاً دائماً بالتعرض لفترات طويلة (< 150 ساعة) للجزء من الأكسجين المستنشق عبر الهواء $FiO_2 < 60\%$ (fraction of inspired oxygen).

حالياً، في حقبة ما بعد السورفاكتانت، تم الحد من التعرض للأكسجين عالي لفترات طويلة، وقد أُبلغ عن شكل جديد من ال BPD.

بالنسبة لهذا الشكل "الجديد" من ال BPD، فإن الترابط بين الحاجة المستمرة للتهوية الميكانيكية والأكسجين المكمل في الأسبوعين الأولين من الحياة لم يعد قوياً كما كان في السابق، على سبيل المثال، إن ثلثي الخدج (preterm infants) الذين يتلقون إما علاجاً بالأكسجين المكمل أو بالتهوية بالضغط المتقطع الإيجابي في عمر 14 يوماً لم يصابوا بـ BPD، بينما أصيبت نسبة 17% من الخدج الموضوعين على هواء الغرفة الطبيعي في عمر 14 يوماً.

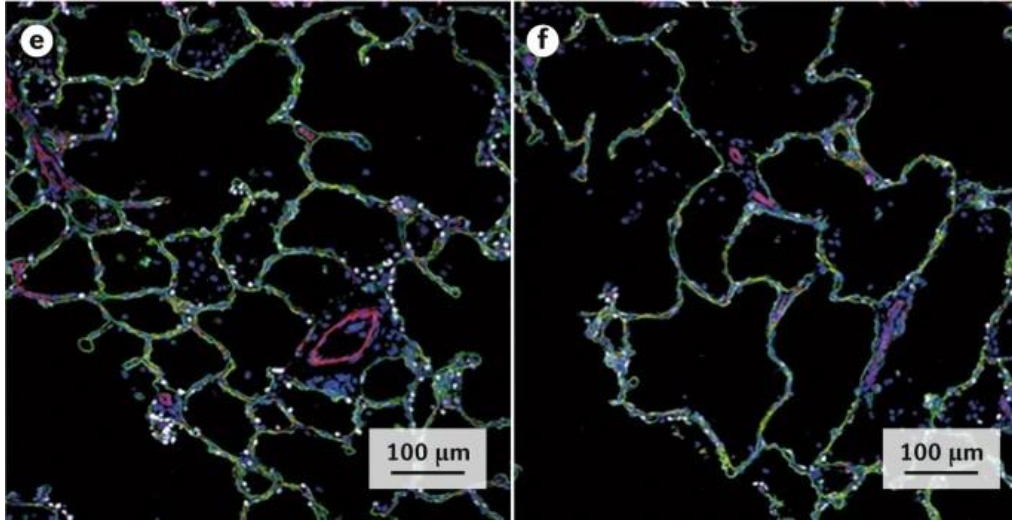
ب. التغييرات المرضية Pathological changes:

بالمقارنة مع حقبة ما قبل السورفاكتانت، فإن الرضع الذين يموتون حالياً بسبب عسر التنسج القصبى الرئوي تُظهر رئاتهم طرقاً تنفسية طبيعية المظهر، وتحتوي على تليف أقل، وانتفاخ أكثر تشابهاً (uniform inflation).

ومع ذلك، تمتلك تلك الرئتان نقصاً بالتقسيم، مما يؤدي إلى وجود أسناخ رئوية أقل عدداً وأكبر حجماً مع احتمالية تشكل ناقص للأوعية الشعرية الرئوية (pulmonary capillarization)، الأمر الذي قد يؤدي إلى ارتفاع الضغط الرئوي.



-الشكل 4 مظهر عياني يوضح تنشؤاً ليفياً في BPD شديد.
نلاحظ مظهر حجارة الرصيف Cobblestone pattern مع أثلام كاذبة.



-الشكل 5 صور مجهرية بؤرية لمقطع من الرئة.

الصورة (e) طبيعية، نلاحظ بالتلوين المناعي: الخلايا الحرشفية السنخية نمط 1 باللون الأخضر، الخلايا البطانية الوعائية باللون الأحمر والخلايا الظهارية نمط 2 باللون الأبيض.
الصورة (f) لطفل مصاب بال BPD حيث نلاحظ اضطراباً في بنية الأسناخ حيث تتضخم (تتسبط) مما يؤدي إلى نقص في مساحة التبادل الغازي.

V. عوامل الخطر Risk factors:

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">- الخداجة Prematurity- العرق الأبيض White race- الجنس الذكري Male sex- التهاب المشيماء والسلى Chorioamnionitis- استعمار القصبات الهوائية باليوريا بلازما- Tracheal colonization with ureaplasma- النسبة المتزايدة من نجاة الرضع ذوي الوزن المنخفض للغاية عند الولادة- Increased survival of the extremely low birthweight infant | <p>العوامل الرئيسية للخطر هي:</p> <p>وتشمل عوامل الخطر الأخرى:</p> |
|---|--|
- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">- متلازمة الضائقة التنفسية- Respiratory distress syndrome (RDS)- الحمل بسن صغير Small for gestation- الإعطاء المبكر لكميات كبيرة من السوائل الوريدية- Excessive early intravenous fluid administration- بقاء القناة الشريانية المفتوحة العرضي- Symptomatic patent ductus arteriosus (PDA)- الإنتان Sepsis- العلاج بالأكسجين Oxygen therapy- نقص فيتامين أ Vitamin A deficiency | |
|---|--|

VI. الأعراض السريرية Clinical presentation:

يُشتبه عادة في عسر التنسج القصبي الرئوي عند الرضع الذين يظهرون تدهوراً متطوراً ومرضياً في وظائفهم الرئوية.

غالباً ما يحتاج الرضع الذين يتطور لديهم ال BPD إلى علاج بالأكسجين أو بالتهوية الميكانيكية لما يتجاوز الأسبوع الأول من الحياة.

تُربط عادة الحالات الشديدة من ال BPD مع النمو الضعيف poor growth، وذمة الرئة pulmonary edema، وفرط تفاعل الطرق الهوائية hyperreactive airway.

VII. التشخيص :Diagnosis

أ. الفحص الطبي Physical examination:

1. العلامات العامة General signs:

يتظاهر تدهور الحالة التنفسية من خلال الزيادة في الجهد التنفسي، والحاجة للأكسجين، ونوبات توقف التنفس-التباطؤ القلبي apnea-bradycardia، أو من خلال مزيج من هذه العلامات.

2. الفحص الرئوي Pulmonary examination:

تكون الانسحابات retractions والخرار الناعمة المنتشرة diffuse fine rails شائعة. وقد يُلاحظ أيضاً الأزيز wheezing أو تطاول الزفير prolongation of expiration.

3. الفحص القلبي الوعائي Cardiovascular examination:

قد يرافق القلب الرئوي (cor pulmonale) رفعة بطينية يمينى واضحة بمقدمة الصدر right (ventricular heave) وصوت S2 وحيد، أو صوت P2 المميز.

4. الفحص البطني Abdominal examination:

قد يكون الكبد متضخماً بشكل ثانوي كنتيجة لقصور قلب أيمن، أو قد يكون منزاحاً إلى الأسفل إلى داخل البطن بشكل ثانوي كنتيجة لفرط الانتفاخ الرئوي.

ب. الدراسات المخبرية Laboratory studies:

تهدف هذه الدراسات إلى استبعاد التشخيص التفريقي مثل الإنتان sepsis أو بقاء القناة الشريانية مفتوحة PDA في أثناء الطبيعة الحادة للمرض وكشف المشاكل المتعلقة بعسر التنسج القضي الرئوي BPD أو علاجه.

1. مستويات غازات الدم الشريانية Arterial blood gas levels:

كشف متكرر عن احتباس غاز ثاني أكسيد الكربون. ومع ذلك، إذا كانت الصعوبات التنفسية مزمنة ومستقرة، فإن درجة الحموضة تكون عادةً دون المستوى الطبيعي ($\text{pH} \geq 7.25$).

2. الكهارل Electrolytes:

قد تنتج الاضطرابات في الكهارل نتيجة الاحتباس المزمن لغاز ثاني أكسيد الكربون chronic carbon dioxide retention (ارتفاع بيكربونات المصل)، العلاج بالمددرات diuretic therapy (نقص صوديوم الدم hyponatremia، نقص بوتاسيوم الدم hypokalemia، أو نقص كلوريد الدم hypochloremia) أو احتباس السوائل fluid restriction (ارتفاع نسبة نيتروجين البولة والكرياتينين)، أو الأسباب الثلاثة معاً.

3. تعداد الدم الكامل والصبغة Complete blood count and differential:

لتشخيص نقص العدلات أو ارتفاع عدد كريات الدم البيضاء في الإنتان.

4. الببتيد المدر للصوديوم نمط ب B-type natriuretic peptide:

الببتيدات المدر للصوديوم (NP) natriuretic peptides هي عائلة من البروتينات تضم الببتيد المدر للصوديوم الأذيني ANP، الببتيد المدر للصوديوم نمط ب BNP، الببتيد المدر للصوديوم نمط ج CNP، الببتيد المدر للصوديوم نمط د DNP و يوروديلاتين urodilatin.

هي بروتينات رئيسية تنظم الدوران الدموي وتؤثر على الأوعية الدموية عبر توسيعها. وبالنسبة إلى BNP فإن الموقع الرئيسي لإفرازه هو الخلايا البطينية القلبية، استجابة لتمدد البطين. ال Pro-BNP هو بروتين سلف ل BNP، ويوجد في البطينات والأذينات القلبية، ويتم زيادة إنتاجه على المستوى الجيني في حالات زيادة حجم الدم وتمدد عضلة القلب.

بعد ستة أسابيع من العمر، قد تساعد مراقبة مستويات ال (BNP) كل أسبوعين في الكشف المبكر عن ارتفاع الضغط الرئوي، الذي إذا لم يُلاحظ سيؤدي إلى حدوث قلب رئوي. ارتفاع مستويات البلازما من ال BNP يشير إلى ضرورة إجراء تخطيط صدى للقلب.

5. تحليل البول Urinalysis:

قد يكشف الفحص المجهرى عن وجود خلايا دم حمراء، مما قد يشير إلى كُلاس كلوي ناتج عن علاج مُطول بمدرات العروة.

ج. التصوير الشعاعي والدراسات الأخرى Imaging and other studies:

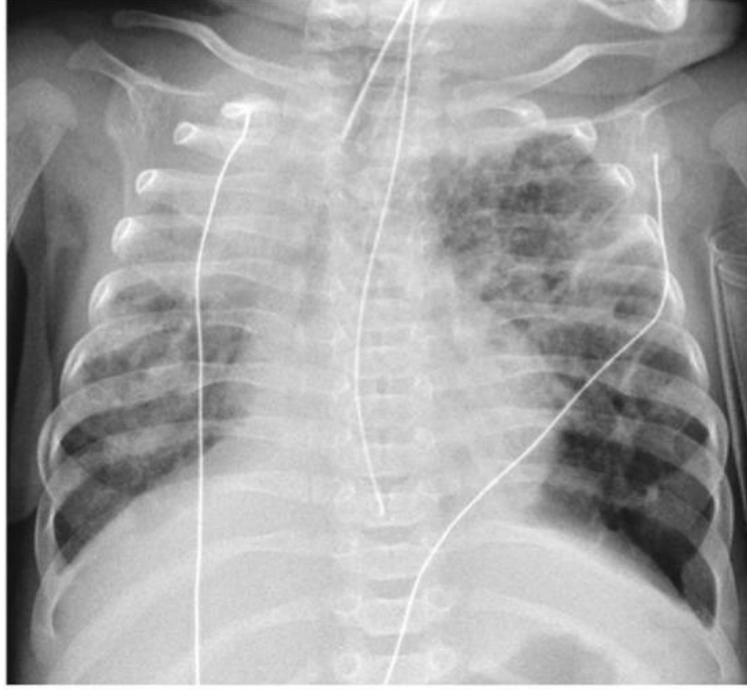
لكشف المشاكل المتعلقة بعسر التنسج القسبي الرئوي أو علاجه.

1. صورة الصدر الشعاعية Chest radiography:

قد تكون الموجودات الشعاعية متنوعة للغاية. وفي معظم الأحيان، يظهر ال BPD كضبابية منتشرة (diffuse haziness) وانكماش رئوي لدى الرضع الذين كانوا مفرطي الخداجة عند الولادة ولديهم حاجة مستمرة للأكسجين.

في رضع آخرين، يُلاحظ صورة مختلفة، تُذكر بما وصفه Northway بالأصل: علامات خلالية مخططة (streaky interstitial markings)، انخماص لطخي متداخل مع منطقة كيسية (patchy atelectasis intermingled with cystic area)، وتضخم رئوي عام شديد.

نظراً لاستمرار هذه الموجودات لفترة طويلة، يصعب اكتشاف التغييرات الجديدة (مثل العدوى الثانوية) دون الاستفادة من المقارنة بالصور الشعاعية السابقة.



-الشكل 6 صورة شعاعية بسيطة للصدر تبين وجود علامات خلالية خشنة، انخماص ومناطق من التمدد الرئوي (تحديداً في قاعدة الرئة اليسرى) بشكل نموذجي ل BPD.
يُلاحظ تصلد في الفص العلوي الأيمن وسوء توضع للأنبوب الأنفي المعدي.



-الشكل 7 تصوير طبقي محوري بمقطع عرضي عبر الفصوص العلوية بالنافذة الرئوية، يوضح ثخانة جدر قصبية وكثافات خطية وتحت جنبية (عتامات opacities) (مؤشر لداء بالطرق الهوائية الصغيرة) عند مريض مصاب ب BPD.

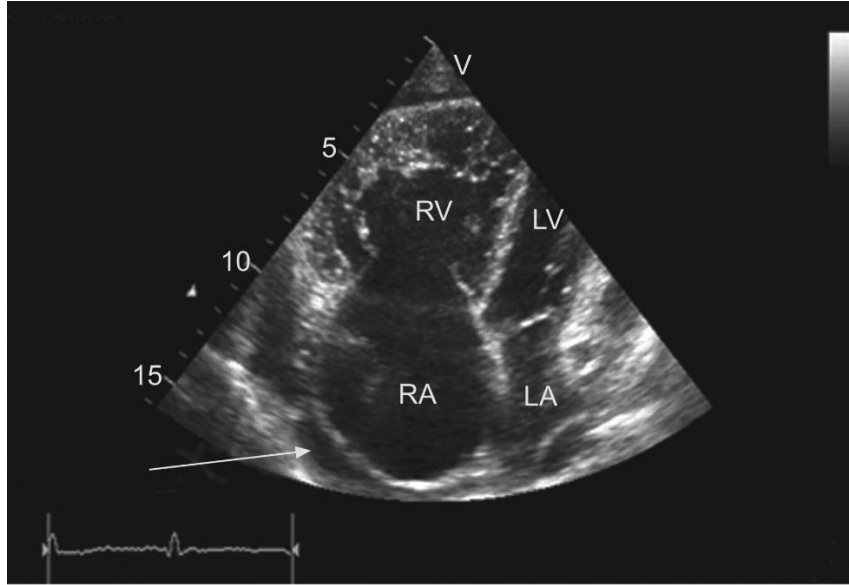
2. التصوير بالموجات فوق الصوتية الكلوي Renal ultrasonography:

ينبغي أن تُؤخذ دراسات البطن الشعاعية بعين الاعتبار عند المعالجة بمدرات العروة وعند وجود خلايا دم حمراء في البول، للكشف عن وجود الكُلاس الكلوي.

3. التخطيط باستخدام الموجات فوق الصوتية للقلب Echocardiography:

تحري مخططات الصدى للقلب مستطبة شهرياً في حال عدم تحسن عسر النّسج القسبي الرئوي، وأسبوعياً في حال تدهوره.

يمكن أن تكشف هذه المخططات عن وجود فرط ضغط رئوي يتجلى بضخامة بطين أيمن وارتفاع ضغط الشريان الرئوي (زيادة سرعة تدفق الدم القلبي عبر الصمام ثلاثي الشرف increased tricuspid regurgitant jet velocity) ، زيادة زمن فترات التقلص للقلب الأيمن، ثخانة جدار البطين الأيمن، وهندسة غير طبيعية للبطين الأيمن (تسطح جدار الحجاب البطيني ventricular septal wall flattening).



-الشكل 8 تخطيط صدى للقلب لمريض فرط توتر رئوي شديد.

نلاحظ توسع الأجواف اليمنى، انضغاط الأجواف اليسرى، والسهم يشير لانصباب تاموري.

أ. الوقاية من خلل النّسج القصبي الرئوي Prevention of bronchopulmonary dysplasia:

1. الوقاية من الولادة المبكرة ومتلازمة الضائقة التنفسية Prevention of prematurity and respiratory distress syndrome

إنّ العلاجات التي تهدف إلى تقليل خطر الولادة المبكرة وتقليل حدوث متلازمة الضائقة التنفسية تشمل تحسين الرعاية الطبية السابقة للولادة، والكورتيكوستيرويدات قبل الولادة.

2. تقليل التعرض لعوامل الخطر Reducing exposure to risk factors:

ينبغي أن تتضمن التدابير الناجحة تقليل التعرض للأكسجين عن طريق تحديد إشباع الأكسجين الشرياني بين 90% إلى 95%، واستراتيجيات التهوية التي تقلل من استخدام الحجم الجاري المفرط (excessive tidal volume) (أكبر من 4-6 مل/كغ)، والإعطاء الحذر للسوائل، والإغلاق السريع للقناة الشريانية (PDA) (patent ductus arteriosus) (مثير للجدل)، وضمان التغذية الكافية.

قد تكون علاجات الاستبدال المبكر لعامل التوتر السطحي (surfactant) ذات فائدة، ولكن تجنب التنبيب والتهوية الميكانيكية مع بدء استخدام CPAP بعد مدة قصيرة من الولادة قد يُثبت أنّه استراتيجية وقائية فعالة.

إن الطرق الأقل غزواً في إعطاء عامل التوتر السطحي (السورفاكتانت) عبر الرئتين مثل طريقة LISA (إعطاء السورفاكتانت بشكل أقل غزواً: سورفاكتانت عبر أنابيب ذات قطر رفيع تحت رؤية مباشرة باستخدام منظار الحجرة) أو طريقة INSURE (تنبيب وإعطاء السورفاكتانت تليه إزالة التنبيب فوراً) كلاهما بالتزامن مع CPAP يترافقان بأقل احتمالية لحدوث الوفاة أو BPD في عمر 36 أسبوع.

أُبلغ عن تأثير إيجابي مماثل عندما يتم إعطاء السورفاكتانت داخل القصبة الهوائية بالتزامن مع بوديسونيد Budesonide.

3. فيتامين أ Vitamin A:

إن مستويات الدم المنخفضة من فيتامين أ المشاهدة في الرضع ذوي وزن الولادة المنخفض للغاية رُبطت بزيادة خطر الإصابة ب BPD.

أظهر إعطاء مكملات فيتامين أ، 5000 وحدة دولية IU عضلياً 3 مرات في الأسبوع لمدة 4 أسابيع (5000 IU administered intramuscularly 3 times per week for 4 weeks)، تقليلًا معتدلاً في معدلات حدوث BPD. كان عدد الحالات التي يجب علاجها لمنع حالة واحدة من BPD هو 15 حالة؛ ومع ذلك، لم يُعثر على نتائج مفيدة طويلة الأمد على التنفس أو التطور العصبي.

4. الكافيين Caffeine:

تقلل المثيل كزانثينات (Methylxanthines) من تكرار انقطاع التنفس، وتسمح بفترة أقصر من التهوية الميكانيكية، الأمر الذي يؤدي إلى تقليل معدل حدوث BPD.

5. أكسيد النيتريك المستنشق Inhaled nitric oxide:

في الوقت الحالي، لا يُوصى بالاستخدام الروتيني لأكسيد النيتريك المستنشق (iNO) للخدج المعرضين لخطر BPD.

ب. علاج عسر التنسج القصبي الرئوي Treatment of bronchopulmonary dysplasia:

بمجرد حدوث عسر التنسج القصبي الرئوي BPD، يكون الهدف هو منع حدوث إصابات إضافية عن طريق تقليل الدعم التنفسي، تحسين وظائف الرئة، منع القلب الرئوي (cor pulmonale)، والتركيز على النمو والتغذية.

1. الدعم التنفسي Respiratory support:

أ. الأكسجين المكمل Supplemental oxygen:

من المهم الحفاظ على معالجة كافية بالأكسجين (إشباع الأكسجين 90%-95%) للرّضع المصابين ب BPD لمنع ارتفاع الضغط الشرياني الناتج عن نقص الأكسجة في الحويصلات الهوائية، التشنج القصبي، القلب الرئوي وفشل النمو.

ومع ذلك، يجب تقديم أقل كمية مطلوبة من الأكسجين لتقليل سمية الأكسجين.

يُعتبر القياس الروتيني المنتظم لغازات الدم أمراً هاماً لتقييم الاتجاهات في درجات ال pH ، الضغط الشرياني الجزئي لثاني أكسيد الكربون ($PaCO_2$) وبيكربونات المصل، لكنها ذات فائدة محدودة في مراقبة المعالجة بالأكسجين (oxygenation)؛ لأنها تقدم معلومات عن نقطة زمنية واحدة فقط.

ب. التهوية بالضغط الإيجابي Positive-pressure ventilation:

يجب استخدام التهوية الميكانيكية فقط عندما يكون ذلك مستتباً بشكل واضح.

بالمثل، يجب تحديد الضغط الشهقي على حساب تحمل $PaCO_2$ من 50 إلى 60 ملم زئبقي (مثير للجدل). قد تكون CPAP عبر الأنف والتهوية الأنفية غير الغازية علاج إضافي مفيد بعد إزالة التنبيب.

2. تحسين وظائف الرئة Improving lung function:

أ. تحديد السوائل Fluid restriction:

يُطلب غالباً تقييد السوائل إلى 120 مل/كغ/اليوم. يمكن تحقيق ذلك عبر تركيز الحليب الصناعي الخاص للرضع (proprietary formulas) إلى 24 سعرة حرارية/أونصة 24kcal/oz.

إن زيادة كثافة السعرات إلى أكثر من 27 إلى 30 سعرة حرارية/أونصة قد يستلزم إضافة الدهون (على سبيل المثال، زيت الغلiserيدات الثلاثية المتوسطة السلسلة أو زيت الذرة medium-chain triglyceride oil or corn oil) والكربوهيدرات (على سبيل المثال، بوليكونز polycose) لتجنب الوارد الزائد من البروتين.

ب. العلاج بالمدرات Diuretic therapy:

إ. فوروساميد Furosemide:

فوروساميد (1-2 ملغ/كغ كل 12 ساعة، عن طريق الفم أو عن طريق الوريد) هو مدر بولي قوي يُستخدم بشكل خاص لإدرار سريع للبول والتحسين السريع في الخصائص الميكانيكية للرئة. هناك دلائل أقل على فائدته الرئوية على المدى الطويل. يُرتبط استخدامه المزمن بآثار جانبية مثل اضطرابات التوازن الشاردية، بيلة كلسية (calciuria) مع نزاع تمعدن العظام (bone demineralization)، تشكيل حصى كلوية وسمية سمعية. عادةً يستلزم إضافة مكملات الصوديوم Na^+ والبوتاسيوم K^+ عندما يستخدم الفوروساميد كعلاج مزمن (chronic medication).

فوروسامايد		
الخدج والولدان	فموياً PO	1 إلى 2 مغ/كغ/جرعة مرة إلى مرتين في اليوم تم استخدامها كجرعة بدئية، وتزداد تدريجياً عند الحاجة. التوافر الحيوي الفموي شديد التنوع.
	وريدياً IV أو عضلياً IM	1 إلى 2 مغ/كغ/جرعة كل 12 إلى 24 ساعة
الرضع والأطفال	فموياً PO	2 مغ/كغ فموياً مرة في اليوم، بحال فعاليتها، قد تزداد بجرعة إضافية 1 إلى 2 مغ/كغ/جرعة كل 6 إلى 8 ساعات، بحيث لا تتجاوز 6 مغ/كغ/جرعة. في معظم الحالات، ليس من الضروري أن تتجاوز الجرعة الفردية 4 مغ/كغ أو تكرار الجرعة أكثر من مرة إلى مرتين في اليوم.
	وريدياً IV أو عضلياً IM	1 إلى 2 مغ/كغ/جرعة كل 6 إلى 12 ساعة.
	تسريب مستمر	0.05 إلى 0.2 مغ/كغ/ساعة; معايرة جرعة إضافية 0.1 مغ/كغ/ساعة كل 12 إلى 24 ساعة بمعدل تسريب أعظمي 0.4 مغ/كغ/ساعة.

-جدول 2 جرعات إعطاء الفوروسامايد.

Furosemide		
Neonates, premature:	PO	1 to 2 mg/kg/dose 1 to 2 times a day as initial dose has been used, and increase slowly if needed; highly variable oral bioavailability.
	IV or IM	1 to 2 mg/kg/dose every 12 to 24 hours. Infants and children.
Infants and children	Oral	2 mg/kg PO once daily; if effective, may increase in increments of 1 to 2 mg/kg/dose every 6 to 8 hours; not to exceed 6 mg/kg/dose. In most cases, it is unnecessary to exceed individual doses of 4 mg/kg or a dosing frequency of once or twice daily.
	IV or IM	1 to 2 mg/kg/dose every 6 to 12 hours.
	Continuous infusion	0.05 to 0.2 mg/kg/h; titrate in 0.1 mg/kg/h increments every 12 to 24 hours to a maximum infusion rate of 0.4 mg/kg/h.

Table 2: Furosemide doses.

ii. بوميتانيد Bumetanide:

يُعطى بوميتانيد بجرعة تتراوح بين 0.015 إلى 0.1 ملغ/كغ يوميًا أو مرة كل يومين، عن طريق الفم أو عن طريق الوريد.

عند إعطائه عن طريق الفم، يكون لبوميتانيد (بوميكس) (Bumex) (Bumetanide) تأثير مدر للبول مشابه لتأثير 40 ملغ من الفوروساميد.

بينما يكون التوافر الحيوي للفوروساميد 30% إلى 70%؛ فإن التوافر الحيوي للبوميتانيد أكثر من 90%.

يُسبب بوميتانيد آثار جانبية مشابهة لتلك الناجمة عن الفوروساميد، باستثناء أنه قد يسبب سمية سمعية أقل وتداخل أقل مع ربط البيليروبين والألبومين.

بوميتانيد	
الخدج	0.01 إلى 0.05 ملغ/كغ/جرعة كل 24 إلى 48 ساعة
الولدان	0.01 إلى 0.05 ملغ/كغ/جرعة كل 12 إلى 24 ساعة
الرضع والأطفال	0.015 ملغ/كغ/جرعة حتى 0.1 ملغ/كغ/جرعة كل 6 إلى 24 ساعة. (الجرعة العظمى 10 ملغ/اليوم)
نوبات اختلاج الخدج، المعنّدة (العلاجات المستجدة تُعطى بالتزامن مع الفينوباربيتال)	0.05 إلى 0.3 ملغ/كغ/جرعة كل 12 ساعة ل 4 جرعات

-جدول 3 جرعات إعطاء البوميتانيد.

Bumetanide	
Preterm neonates	0.01 to 0.05 mg/kg/dose every 24 to 48 hours.
Term neonates	0.01 to 0.05 mg/kg/dose every 12 to 24 hours.
Infants and children	0.015 mg/kg/dose up to 0.1 mg/kg/dose every 6 to 24 hours (maximum dose is 10 mg/day).
Neonatal seizures, refractory (emerging therapy to be given concurrently with phenobarbital)	0.05 to 0.3 mg/kg/dose every 12 hours for 4 doses.

Table 3: Bumetanide doses.

iii. كلوروثيازيد Chlorothiazide وسبيرونولاكتون Spironolactone:

عند استخدامها بجرعات تبلغ 20 ملغ/كغ/اليوم (كلوروثيازيد) و 2 ملغ/كغ/اليوم (سبيرونولاكتون)، يمكن تحقيق استجابة جيدة للمدر البولي.

على الرغم من أنها أقل فعالية من الفوروسيميد، إلا أن هذه المشاركة غالباً ما تكون أفضل ملائمة في التدبير المزمّن نظراً لأن لديها آثار جانبية أقل نسبياً.

في حال عدم الحاجة إلى مكملات الصوديوم، قد تكون هذه المشاركة من المدرات هي المختارة عندما تؤدي البيلة الكلوية المسببة بالفوروسيميد إلى تطور التكلس الكلوي (nephrocalcinosis).

كلوروثيازيد		
ملاحظة: الجرعة الوريدية عند الرضع والأطفال لم يتم تأكيدها. الجرعات الوريدية عند الرضع و الأطفال مبنية على تقارير فردية. أنظمة الجرعات الوريدية مستوفاة من أنظمة الجرعات الفموية باعتبار أن 10% إلى 20% فقط من الجرعة الفموية يتم امتصاصها.		
الولدان	وذمة، قصور قلب، BPD	فمويّاً Oral: 20 إلى 40 ملغ/كغ/يوم فمويّاً مقسمة كل 12 ساعة بجرعة عظمية 375 ملغ/يوم. ورديّاً IV 5 إلى 10 ملغ/كغ/يوم وريديّاً مقسمة كل 12 ساعة; تم استخدام جرعات حتى 20 ملغ/كغ/يوم.
	فرط أنسولين الدم، نقص سكر الدم، فرط أنسولين الدم الخلقي	فمويّاً Oral: 7 إلى 10 ملغ/كغ/يوم فمويّاً مقسمة كل 12 ساعة بالمشاركة مع ديازوكسيد diasoxide.
	البيلة التفهة (مركزية)	فمويّاً Oral: 10 ملغ/كغ/يوم فمويّاً مقسمة كل 12 ساعة; قد تعابر الجرعة للوصول لأوسمولية البول الهدفية 100 إلى 150 مل أوسمول/لتر
الرضع > 6 أشهر	فمويّاً Oral: 10 إلى 30 ملغ/كغ/يوم فمويّاً بجرعات مقسمة مرة أو مرتين باليوم.	
الرضع < 6 أشهر والأطفال	فمويّاً Oral: 10 إلى 20 ملغ/كغ/يوم فمويّاً مقسمة مرة أو مرتين باليوم بجرعة عظمية 1 غ/يوم لدى الأطفال ≤ سنتين. ورديّاً IV: 5 إلى 10 ملغ/كغ/يوم مقسمة مرة أو مرتين في اليوم; تم استخدام جرعات حتى 20 ملغ/كغ/يوم. بجرعة عظمية 500 ملغ.	
-جدول 4 جرعات إعطاء الكلوروثيازيد.		

Chlorothiazide		
Note: IV dosage in infants and children has not been established. IV doses in infants and children are based on anecdotal reports. The IV dosing regimens have been extrapolated from oral dosing regimens considering only 10% to 20% of an oral dose is absorbed.		
Neonates:	Edema, heart failure, bronchopulmonary dysplasia:	Oral: 20 to 40 mg/kg/day PO divided every 12 hours; maximum 375 mg/day. IV: 5 to 10 mg/kg/day IV divided every 12 hours; doses up to 20 mg/kg/day have been used.
	Hyperinsulinemia hypoglycemia, congenital hyperinsulinemia:	Oral: 7 to 10 mg/kg/day PO divided every 12 hours in combination with diazoxide.
	Diabetes insipidus (central):	Oral: 10 mg/kg/day PO divided every 12 hours; may titrate dose to target urine osmolality of 100 to 150 mOsm/L.
Infants <6 months	Oral: 10 to 30 mg/kg/day PO in divided doses once or twice daily.	
Infants 6 months and children:	Oral: 10 to 20 mg/kg/day PO divided once or twice daily; maximum 1 g/day in children ≥ 2 years.	
	IV: 5 to 10 mg/kg/day IV divided once or twice daily; doses up to 20 mg/kg/day have been used. Maximum dose 500 mg.	

Table 4: Chlorothiazide doses.

سبيرونولاكتون
فمويًا PO: المعلق المتوافر تجارياً (25 مغ/ 5 ملل) ليس مكافئاً علاجياً للأقراص; الجرعات لدى الأطفال تتعلق بالخبرة بالأقراص والمعلقات المركبة بشكل ارتجالي.
1 إلى 3 مغ/كغ/يوم فمويًا مقسمة كل 12 إلى 24 ساعة.
-جدول 5 جرعات إعطاء السبيرونولاكتون.

Spironolactone
PO. Commercially available suspension (25 mg/5 mL) is not therapeutically equivalent to the tablets; pediatric dosing is based on experience with tablets and extemporaneously compounded suspension.
1 to 3 mg/kg/day PO divided every 12 to 24 hours.

Table 5: Spironolactone doses.

ج. مُوسِّعات القصبات :Bronchodilators

١. مقلدات - بيتا 2-β2-Agonists:

تُسبب مقلدات - β2 المستنشقة (على سبيل المثال، الالبوتيرول albuterol، ليفالبوتيرول levalbuterol) تحسناً سريعاً في ميكانيكية الرئة وتبادل الغازات في الرضع المصابين ب BPD والذين يظهرون أعراض زيادة في تقبض المجاري الهوائية (increased airway tone). تكون تأثيراتها عادةً محدودة الزمن.

نظراً لآثارها الجانبية (على سبيل المثال، تسارع ضربات القلب، ارتفاع ضغط الدم، ارتفاع غلوكوز الدم، واحتمالية حدوث اضطرابات النظم)، يجب أن يقتصر استخدامها على تدبير التفاقمات الحادة ل BPD.

الليفالبوتيرول (زوبينكس) Levalbuterol (Xopenex) هو شكل غير راسيمي nonracemic من الالبوتيرول albuterol. الفارق بين الليفالبوتيرول والالبوتيرول يكون طفيفاً، ولكن الليفالبوتيرول لديه آثار جانبية أقل.

إذا كانت مُوسِّعات القصبات تُستخدم على المدى الطويل، يكون من الضروري إعادة التقييم المتكرر لفوائدها.

ii. العوامل المضادة للكولين Anticholinergic agents:

العامل المضاد للكولين الرباعي الإنشافي (inhaled quaternary anticholinergic) الأفضل دراسة والأكثر توافراً على نطاق واسع هو إبراتروبيوم بروميد (أتروفنت إنشافي) (nebulized ipratropium bromide Atrovent).

يكون تأثيره الموسّع للقصبات أكثر قوة من تأثير الأتروبين ومشابه لتأثير الالبوتيرول albuterol. العلاج المشترك بكل من الالبوتيرول وإبراتروبيوم له تأثير أكبر مقارنة بكل عامل على حده. على عكس الأتروبين، فإن التأثيرات الجهازية لا تحدث بسبب امتصاصه الجهازى الضعيف.

الأعراض الجانبية	المستقبلات	الدواء
بطء قلب (يتعزز ب ميتيلكزانثين) ارتفاع توتر شرياني فرط سكر الدم ارتعاش	β_2 : طويلة الأمد (المدة 3 إلى 8 ساعات) أعراض جانبية أقل من ميتابروتيرينول metaproterenol	ألبوتيرول (سالبوتامول، فينتولين): 1.25 – 2.5 مغ للجرعة يمدد مع محلول نظامي NS حتى 3 مل الجرعة: كل 4 إلى 6 ساعات
دوخة غثيان، تغييم رؤية سعال، خفقان طفح، صعوبة تبلول	حاصر للأستيل كولين في المواقع نظيرة الودية.	إبراتروبيوم (أتروفنت): الولدان: 25 مكغ/كغ للجرعة الرضع: 125-250 مكغ للجرعة يمدد مع محلول نظامي NS حتى 3 مل الجرعة: كل 8 ساعات
عصبية، ارتعاش، بطء قلب ارتفاع توتر شرياني نقص بوتاسيوم الدم. قد يظهر تشنج قصبي متناقض، خاصة عند أول استخدام.	β_2 : R(-) مصاوغ مرآتي للألبوتيرول الراسيمي: تأثير بسيط على معدل ضربات القلب.	ليفالبوتيرول (زوبينكس): 1.25-0.31 مغ كل 4 إلى 6 ساعات عند الحاجة من أجل التشنج القصبي (NHBLI 2007 asthma guidelines)

-جدول 6 جرعات إعطاء الموسعات القصبية.

Drug	Receptors	Side Effects
Albuterol (Salbutamol, Ventolin): 1.25–2.5 mg per dose Dilute with NS to 3 mL Dose: every 4–6 hours	β_2 : Long lasting (duration, 3–8 hours) Fewer side effects than metaproterenol	Tachycardia (potentiated by methylxanthines) Hypertension Hyperglycemia Tremor
Ipratropium (Atrovent): Neonates: 25 $\mu\text{g/kg}$ per dose Infants: 125–250 μg per dose Dilute with NS to 3 mL Dose: every 8 hours	Antagonizes acetylcholine at parasympathetic sites	Dizziness Nausea, blurred vision Cough, palpitations Rash, urinary difficulties
Levalbuterol (Xopenex): 0.31–1.25 mg every 4–6 hours as needed for bronchospasm (NHLBI 2007 asthma guidelines)	β_2 : R(-)enantiomer of racemic albuterol: little effect on heart rate	Nervousness, tremor, tachycardia, hypertension, hypokalemia. Paradoxical bronchospasm may occur, especially with first use.

Table 6: Bronchodilators doses.

د. الستيروئيدات القشرية Corticosteroids:

أظهر عدد من التجارب المنضبطة المعشاة (randomized control trial) بين الرضع الذين يعانون من خطر الإصابة ب BPD، أن العلاج بالستيروئيدات القشرية الجهازية يسهل إزالة التنبيب (extubation) ويحسن خصائص الرئة الميكانيكية. هناك تباين ملحوظ فيما يتعلق بنوع وجرعة ومدة العلاج بالستيروئيدات القشرية. على الرغم من كونها فعالة للغاية، فإن استخدام الكورتيكوستيروئيدات التالي للولادة يجب أن يقتصر على الرضع الذين يتعرضون لخطر عالٍ للوفاة نتيجة لمرض رئوي شديد. هناك مخاوف بشأن الآثار الجانبية القصيرة والطويلة الأمد للاستخدام الجهازية للستيروئيدات.

- تشمل هذه الآثار: فرط السكر في الدم hyperglycemia.
- ارتفاع ضغط الدم hypertension.
- اعتلال عضلة القلب الضخامي hypertrophic cardiomyopathy.
- نزف وانتقاب في الجهاز الهضمي and gastrointestinal hemorrhage and perforation.
- تعزيز عمليات الهدم وفشل النمو enhanced catabolism and growth failure.
- (بالتزامن مع مثبطات البروستاغلاندين مثل الإندوميثاسين indomethacin).
- التكلس الكلوي nephrocalcinosis.
- ضعف تمعدن العظام poor bone mineralization.
- القابلية للعدوى susceptibility to infection.

يجب إبلاغ الآباء بأن استخدام الستيروئيدات بعد الولادة قد يكون مرتبطاً بخلل تطور دماغي ونمو جسمي impaired brain and somatic growth وزيادة في حدوث الشلل الدماغي increased incidence of cerebral palsy. على الرغم من أن ديكساميثازون dexamethasone كان أكثر ستيروئيد تم دراسته في علاج BPD بعد الولادة، فقد تم اقتراح أنظمة علاج متنوعة واستخدام أنواع أكثر اعتدالاً من الستيروئيدات، على أمل تقليل الآثار الجانبية الملحوظة.

i. ديكساميثازون Dexamethasone:

يبدأ عند عمر أكبر من 7 أيام بجرعة 0.25 ملغ/كغ مرتين يومياً لمدة 3 أيام، ثم تخفض تدريجياً بنسبة 10% كل 3 أيام لشوط علاجي كلي ل 42 يوماً. إنه أحد الأنظمة الأساسية التي أثبتت فعاليتها في علاج BPD.

عندما يكون خطر الإصابة بـ BPD أقل من حوالي 33%، يزيد العلاج بالديكساميثازون بشكل كبير من خطر الوفاة أو الشلل الدماغي. في حال احتمالية أعلى لتطور BPD (حوالي <60%)، خُفض العلاج نفسه من خطر الوفاة أو الشلل الدماغي. تم تجربة جرعات أقل ولمدة أقصر من ديكساميثازون لتقليل آثاره غير المرغوب فيها مثل شوط علاجي تخفيضي tapering course لمدة 10 أيام من ديكساميثازون لمجموع 0.89 ملغ/كغ على مدى 10 أيام.

ii. الهيدروكورتيزون Hydrocortisone:

5 ملغ/كغ/اليوم مقسمة كل 6 ساعات لمدة أسبوع، ثم تُخفض تدريجياً للأسابيع 2 إلى 5 التالية (<7 أيام من العمر). على النقيض من الرضع المعالجين بالديكساميثازون، بالمقارنة مع مجموعات شاهدة controls، لم يرتبط علاج الهيدروكورتيزون بنتائج سلبية للتطور العصبي أو باضطرابات في الدماغ على صور الرنين المغناطيسي في دراسات المتابعة طويلة المدى long-term follow-up studies للمرضى حتى سن 5 إلى 8 سنوات من العمر.

مؤخراً، تبين أن الاستخدام الباكر للهيدروكورتيزون بجرعة منخفضة (أول 10 أيام من العمر) (1 ملغ/كغ/اليوم لمدة 7 أيام، ثم 0.5 ملغ/كغ/اليوم) كان مفيداً وآمناً.

iii. البريدنيزولون والميثيل بريدنيزولون (سولو-ميدرول):

Prednisolone and Methylprednisolone (Solu-Medrol):

تم استخدامهما أيضاً.

iv. الستيروئيدات القشرية الإنشاقية Nebulized corticosteroids:

إن الستيروئيدات الإنشاقية (البكلوميثازون beclomethasone أو البوديسونيد budesonide) لها آثار جانبية أقل من الأشكال الفموية أو الأشكال التي تعطى بالحقن، ولكنها أقل فعالية في علاج BPD عند إعطائها في مرحلة متأخرة. أظهر بدء العلاج في وقت أبكر أنه أكثر كفاءة، ولكن تم التعبير عن قلق بشأن زيادة محتملة في معدل الوفيات غير المفسرة.

ه. فغر الرغامى Tracheostomy:

للرضع الذين فشلت لديهم عدة محاولات لنزع الأنبوب الرغامى extubation وأصبح حجمهم كافياً لأن تتداخل تحركات رؤوسهم مع التهوية الصناعية. يوفر فغر الرغامى استقرار التنفس، ويساعد في إشراك الأسر في رعاية الرضع، ويُسهل إخراجهم من المستشفى إلى المنزل.



-الشكل 9 صورة شعاعية بسيطة للصدر لطفل مصاب ب BPD مع فغر رغامى ومعالج بالتهوية المزمنة.

3. ارتفاع ضغط الشريان الرئوي Pulmonary hypertension:

أ. يتميز عسر التنسج القصبي الرئوي "الجديد" بتشوّهات في عملية تشكيل الأسناخ alveolarization، بالإضافة إلى تشوّه في عملية التنسج الوعائي angiogenesis، مما يؤدي إلى تطور ارتفاع التوتر الرئوي pulmonary hypertension.

أبلغ عن ارتباط ارتفاع التوتر الرئوي ب BPD في حوالي 20% من الرضع شديدي الخداجة إجمالاً و 50% من اللذين يعانون من المرض الرئوي المزمن الشديد (sBPD).

يجب أن يكون هناك اشتباه كبير بارتفاع التوتر الرئوي عندما تُلاحظ زيادة تدريجية في مستوى الدعم التنفسي. يجب إجراء فحوصات تصوير القلب الماسحة باستخدام الإيكو للبحث عن دلائل على ارتفاع ضغط الشريان الرئوي في جميع المرضى الذين يعانون من sBPD.

يجب إجراء فحوصات إيكو لاحقة للمرضى الذين يعانون من sBPD بفواصل بين شهر واحد إلى شهرين؛ حتى يتحسن الوضع التنفسي للمريض بشكل ملحوظ.

التغيرات في مستويات BNP و pro-BNP المصلية المتتابة قد توفر إرشادات إضافية.



-الشكل 10 صورة شعاعية بسيطة للصدر بالوضعية الخلفية الأمامية. توضح الأسهم توسع بالشرايين الرئوية الرئيسية بما يتناسب مع ارتفاع التوتر الرئوي.

ب. العلاج Treatment:

تساهم فترات نقص الأكسجة الحاد، سواء كانت متقطعة أم مستمرة، في الآلية الإمبراضية لظهور ارتفاع التوتر الرئوي المتأخر في SBPD ؛ لذلك قد تحتاج حدود إشباع الأكسجين إلى التغيير؛ لتجنب نقص الأكسجين المتقطع أو المستمر بأهداف تتراوح عادة بين 92% و 95%.

ج. العلاجات الحالية المستخدمة لعلاج ارتفاع التوتر الرئوي في الرضع المصابين ب BPD تشمل:

- أكاسيد النيتروجين iNO (الجرعة: 20ppm).
- مثبطات فسفوداستيراز نوع 5 (phosphodiesterase type 5 inhibitors) (الجرعة الفموية: 2 إلى 3 مغ/كغ/يوم مقسمة ل 3 إلى 4 مرات باليوم، الجرعة الوريدية تكون 50% من الجرعة المعوية).
- مضادات مستقبلات الإندوثيلين endothelin receptor antagonists (بوسنتان Bosentan: الجرعة تبدأ ب 1 مغ/كغ مرتين في اليوم وقد تزداد ل 2 مغ/كغ مرتين في اليوم).
- مثبطات قنوات الكالسيوم (سلفات المغنيزيوم: جرعة تحميل 200 مغ/كغ، يليها تسريب 20 إلى 150 مغ/كغ/ساعة وريدياً).
- مشتقات بروستا سيكلين prostacyclin analogs (4 إلى 40 نغ/كغ/دقيقة وريدياً، ويوجد تقارير عن الاستخدام الجرعة الوريدية بشكل إنشافي بجرعة 50 إلى 100 نغ/كغ/دقيقة).

4. النمو والتغذية Growth and nutrition:

نظراً لأهمية النمو في التعافي من BPD ، فإن تناول التغذية الملائمة ضروري. يكون الرضع المصابون ب BPD في كثير من الأحيان بحاجة إلى سرعات حرارية عالية (120-150 سعرة حرارية/كغ/اليوم) بسبب زيادة الإنفاق الاستقلابي. قد تكون التركيبة المكثفة من حليب الأطفال الصناعي ضرورية غالباً؛ لتوفير سرعات حرارية كافية والوقاية من وذمة الرئة pulmonary edema. بالإضافة إلى ذلك، قد تعزز مكملات غذائية صغرى محددة، مثل علاج مضاد للأكسدة، من حالة الجهاز التنفسي والتغذية. وقد تزيد المكملات المعوية من حمض دوكوزاهكسانوينيك docosahexaenoic من خطورة BPD .

ج. تخطيط الخروج من المستشفى Discharge planning:

يجب أن تتضمن خطط الرعاية للرضع الأكبر سناً المصابين ب BPD تكييف روتينهم للحياة المنزلية، وإشراك الآباء في رعايتهم. يجب تعليم جميع الآباء كيفية إجراء الإنعاش القلبي الرئوي.

1. يمكن في كثير من الأحيان التوقف عن العلاج بالأكسجين Oxygen therapy قبل الخروج من وحدة الرعاية المركزة لحديثي الولادة neonatal intensive care unit.

ومع ذلك، يمكن أن يكون العلاج بالأكسجين المنزلي بديلاً آمناً عن الإقامة طويلة الأمد في المستشفى. يجب اتخاذ قرار بشأن الحاجة إلى مراقبة التنفس ومعدل ضربات القلب والأكسجين في المنزل على نحو فردي ولكن عادةً ما يُوصى بها للرضع الذين يتم إخراجهم من المستشفى وهم يستخدمون الأكسجين.

2. التمنيع المناعي Immunizations:

يجب إعطاء التمنيع المناعي في العمر الزمني المناسب chronologic age. يجب إعطاء لقاح Synagis (palivizumab) (أجسام مضادة وحيدة النسيلة مؤنسنة humanized ضد الفيروس المخلوي التنفسي RSV) شهرياً (يُعطى 15 ملغ/كغ عضلياً) طوال موسم RSV. يجب تعليم جميع الآباء كيفية إجراء الإنعاش القلبي الرئوي. يُوصى بالمسح الدوري للدلائل الكيميائية على هشاشة العظام rickets، والدلائل الصدمية القلبية لارتفاع التوتر الرئوي.

3. التقييم من قبل أخصائي التطور Assessment by a developmental specialist وأخصائي العلاج الوظيفي أو الفيزيائي، أو كلاهما، يمكن أن يكون مفيداً لأغراض تنبؤية وعلاجية.

IX. الإنذار Prognosis:

يعتمد إنذار الأطفال الرضع المصابين ب BPD على درجة اضطراب الرئة، ووجود حالات طبية أخرى. تحدث معظم الوفيات في السنة الأولى من الحياة نتيجة لفشل القلب والتنفس cardiorespiratory failure، أو الإنتان الدموي، أو العدوى التنفسية، أو وفاة مفاجئة غير مفسرة.

أ. النتيجة الرئوية Pulmonary outcome:

تكون النتائج قصيرة الأمد للأطفال الرضع المصابين ب BPD ، بما في ذلك الذين يحتاجون إلى الأكسجين في المنزل، جيدة على نحو مدهش.

يكون من الممكن عادةً سحب الأكسجين قبل عيد ميلادهم الأول، ويظهر الأطفال نمواً سريعاً مع تحسن حالتهم الرئوية. ومع ذلك، في السنة الأولى من الحياة، يكون من الضروري إعادة دخول المستشفى لحوالي 30% من المرضى لعلاج الصغير، والعدوى التنفسية، أو كليهما.

على الرغم من أن العدوى في الطرق التنفسية العليا ربما لا تكون أكثر شيوعاً في الأطفال الرضع المصابين ب BPD منها في الأطفال الرضع الطبيعيين، إلا أنها أكثر احتمالاً لأن تكون مرتبطة بأعراض تنفسية هامة.

معظم المراهقين والشبان الذين كانوا يعانون من BPD متوسط إلى شديد في الطفولة لديهم درجة معينة من اضطراب وظيفة الرئة، يتمثل في انسداد الطرق التنفسية، ومرض مجرى الهواء التفاعلي reactivate airway disease، وانتفاخ الرئة hyperinflation.

ب. النتيجة المُتوقعة على التطور العصبي Neuorodevelopmental outcome:

يبدو أن الأطفال ذوي BPD المتوسط إلى الشديد عُرضة لخطر زائد لنتائج سلبية على التطور العصبي مقارنة بأقرانهم بدون BPD.

يبدو أن الاضطرابات الحركية العصبية والإدراكية أكثر شيوعاً.

بالإضافة إلى ذلك، قد يكون لدى الأطفال ذوي BPD خطراً أعلى للإصابة بإعاقة سمعية هامة، واعتلال الشبكية عند الخدج.

كما أنهم عُرضة للمشاكل في وقت لاحق، بما في ذلك صعوبات التعلم، ونقص التركيز، ومشاكل السلوك.

الخاتمة Conclusion:

إن عسر التَنسج القِصبي الرئوي واحد من التحديات المحيرة المتعلقة بالولادة المبكرة، ويُعرف بشكل رئيسي بشذوذات متعددة بالتطور الرئوي.

على الرغم من التقدم الهائل في فهم الفيزيولوجيا المرضية وتطور ال BPD، فإن الآليات التي تؤدي للإصابة الرئوية ليست جميعها مفهومة بشكل واضح، والوقاية منه وتدبيره تستمر بكونها عقبات كبرى يواجهها أخصائيي حديثي الولادة، خاصةً مع الازدياد في معدلات النجاة عند الولدان شديدي الخداجة.

فشلت الاستراتيجيات الفعالة نظرياً في أن تُترجم على أرض الواقع، ومعظمها يفتقر للدليل العلمي وتؤدي لآثار وخيمة على المدى الطويل.

هناك حاجة مستمرة لتحليلات تلوية meta-analyses وتجارب عشوائية خاضعة للرقابة randomized controlled trials مصممة لتقييم النتائج السريرية ذات الأهمية، وحاجة أكبر للقيام بتجارب لتقييم سلامة وفعالية وجرعات الأدوية المستخدمة في الوقاية والعلاج.

المراجع References

1. Gomella, Tricia Lacy, Fabien Eyal, Fayez Bany-Mohammed. Gomella's Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs. 8th Ed. United States: McGraw-Hill Education, 2020. Kedokteran.18:11
2. Rudolph's Pediatrics, 23e Ed. Mark W. Kline. McGraw-Hill Education, 2018, <https://accesspediatrics.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2126§ionid=158731431>.
3. Hennelly, Marissa et al. "An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia." *Pediatric health, medicine and therapeutics* vol. 12 405-419. 11 Aug. 2021, doi:10.2147/PHMT.S287693
4. 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>
5. Habib, G, and A Torbicki. "The role of echocardiography in the diagnosis and management of patients with pulmonary hypertension." *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* vol. 19,118 (2010): 288-99. doi:10.1183/09059180.00008110
6. Semple, Thomas et al. "Imaging Bronchopulmonary Dysplasia-A Multimodality Update." *Frontiers in medicine* vol. 4 88. 29 Jun. 2017, doi:10.3389/fmed.2017.00088
7. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 2006 Apr 29;367(9520):1421-31. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68615-7. PMID: 16650652.
8. Northway, W. H. Jr., Rosan, R. C. & Porter, D. Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.* 276, 357–368 (1967). This paper provides the first description of BPD, and many of the findings are true today.
9. Abman, S. H., Bancalari, E. & Jobe, A. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 195, 421–424 (2017).
10. Northway WH Jr. An introduction to bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 1992 Sep;19(3):489-95. PMID: 1526068.