

UWARUNKOWANIA GENETYCZNE DYSPLAZJI OSKRZELOWO-PŁUCNEJ I BIAŁKA C-REAKTYWNEGO, CZY ISTNIEJE ZWIĄZEK

GENETIC DETERMINANTS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA AND C-REACTIVE PROTEIN, IS THERE A RELATIONSHIP?

Maria Wilińska¹, Hanna Kajdas-Duda²

STRESZCZENIE

Dysplazja oskrzelowo-płucna jest głównym powikłaniem wcześniactwa. Jest chorobą o dużym zróżnicowaniu zarówno pod względem czynników sprzyjających wystąpieniu, etiopatogenezy zmian, jak i obrazu klinicznego. W jej powstawaniu istotną rolę odgrywa predyspozycja genetyczna. Analiza położenia genów dla BPD oraz dla CRP może wyjaśniać związek pomiędzy BPD a wysokim stężeniem CRP u pacjenta. Stwierdzenie współistnienia tych stanów wiąże się z ryzykiem błędnej interpretacji wysokiego stężenia CRP jako markera zakażenia, to zaś może prowadzić do nadmiernej antybiotykoterapii u pacjentów z BPD. Przedstawiony przypadek dotyczy dziecka z ciężką postacią BPD; u chorego podczas hospitalizacji stwierdzono wysokie stężenia CRP. Wynik tego badania uległ normalizacji w trakcie leczenia BPD bez stosowania antybiotykoterapii. Komentarzem do tego przypadku jest analiza piśmiennictwa pod kątem koincydencji BPD z podwyższonym stężeniem CRP. Gen związany z BPD odznacza się znacznym polimorfizmem (ang. single-nucleotide polymorphisms – SNP). W jednolitej populacji fińskiej najczęściej powtarza się SNP rs11265269. Wiele z tych polimorficznych genów występuje w regionie CRP. Bliskość genów może tłumaczyć zjawisko współwystępowania BPD i podwyższonego stężenia CRP, spowodowanego nasileniem ekspresji jego genu.

SŁOWA KLUCZOWE: dysplazja oskrzelowo-płucna, białko CRP, predyspozycja genetyczna

ABSTRACT

Bronchopulmonary is the main consequence of prematurity. It has a significant heritability, both in terms of factors contributing to its occurrence, etiopathogenesis and the clinical course. Genetic predisposition plays an important role in the development of this disease. Analysis of gene positioning for BPD and for CRP may explain the relationship between a predisposition to develop BPD and a patient's high CRP concentration. The coexistence of these conditions suggests a risk of misinterpretation of high CRP levels as a marker of infection, potentially leading to excessive antibiotic therapy in patients with BPD. Presented case concerns a child with a severe form of BPD who had high CRP levels during hospitalization. This parameter normalized during BPD treatment, without the use of antibiotics. A comment to this case is the analysis of the literature in terms of the identification of a genetic predisposition to BPD and its correlation with an increased concentration of CRP. The gene associated with BPD is highly polymorphism (single-nucleotide polymorphisms – SNP). SNP rs11265269 is the most frequently repeated in the homogeneous Finnish population. Many of these polymorphic genes are found in the CRP region. The proximity of genes may explain the coexistence of BPD and the increased concentration of CRP due to the increased expression of its gene.

KEY WORDS: bronchopulmonary dysplasia, C-binding protein, genetic predisposition

DYSPLAZJA OSKRZELOWO-PŁUCNA

Dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. bronchopulmonary dysplasia – BPD) jest jednym z najpoważniejszych powikłań wcześniactwa. W związku z poprawą przeżywalności noworodków o znacznej niedojrzałości przy urodzeniu statystyka BPD wciąż jest wysoka. Stosowane metody zapobiegania oraz leczenia BPD nie zmniejszają częstości jej występowania [1].

Mechanizmy prowadzące do rozwoju choroby nie są w pełni poznane. Motorem choroby są czynniki prenatalne, genetyczne oraz środowiskowe. W patogenezie choroby istotną rolę odgrywa nieprawidłowe dojrzewanie układu oddechowego, szczególnie zaburzenia

w obrębie zrębu płuc, niedostateczna alweolaryzacja i wadliwy rozwój unaczynienia płucnego. Zaburzenia wentylacji i perfuzji prowadzą do zaburzeń wymiany gazowej w płucach i w konsekwencji przedłużonej zależności od wsparcia oddechowego, w tym dodatkowej podaży tlenu.

Tak zwana stara dysplazja oskrzelowo-płucna obecnie rzadko jest spotykana. Występowała u wcześniaków narażonych na agresywną wentylację mechaniczną i wysokie stężenie O₂, zaburzające rozwój płuc. Dochodziło do rozlanego uszkodzenia dróg oddechowych, przerostu mięśni gładkich, zapalenia neutrofilowego i zwłóknienia miąższowego. Postępy w leczeniu wspomagającym, w tym stosowanie kortykosteroidów

¹ Klinika Neonatologii SPSK im. prof. W. Orłowskiego, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

² Oddział Neonatologiczny, Wojewódzki Szpital Zespolony w Płocku

Adres do korespondencji: Maria Wilińska, Klinika Neonatologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa, tel. 22 584 11 70, 602 114 113, fax 22 625 07 12, e-mail: wilińska.maria@gmail.com

przed i po urodzeniu oraz podawanie surfaktantu, poprawiły wskaźniki przeżywalności i znacznie zmniejszyły występowanie tego typu niewydolności oddechowej [2, 3].

Obecnie u wielu wcześniaków z bardzo małą masą urodzeniową, które otrzymały wspomaganie oddychania, w tym terapię O₂, obserwujemy nowy wzorec zaburzeń rozwojowych płuc (tzw. nową BPD) [4]. Ci „nowi” pacjenci z BPD cechują się zmienionym rozwojem płuc, tj. zatrzymaniem rozwoju pęcherzyków płucnych z obecnymi większymi strukturami powietrznymi, zaburzonym rozwojem mikrokrążenia płucnego i wzrostem elementów tkanki sprężystej, proporcjonalnym do nasilenia i czasu trwania choroby układu oddechowego [5–7].

Potencjalne konsekwencje BPD obejmują astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc [8]. Istotne jest także obniżenie ogólnej aktywności dziecka i zahamowanie jego możliwości rozwojowych.

Zapalenie odgrywa istotną rolę w patogenezie choroby, ale mechanizmy tej zależności nie są dokładnie poznane [9]. Sugeruje się duży (ok. 53–82%) udział mechanizmów genetycznych w powstawaniu BPD [10]. Z predyspozycją genetyczną jest związana umiarkowana i ciężka postać BPD, natomiast raczej nie dotyczy to postaci lekkiej [11].

Analiza asocjacji całego genomu (GWAS) w różnych grupach etnicznych populacji ludzkiej ujawniła kilka potencjalnych genetycznych czynników ryzyka. Uwaga jest kierowana na gen SPOCK2. Obserwuje się dużą różnorodność występowania tego genu u ludzi [12, 13]. Rasa kaukaska, afrykańska i afroamerykańska różnią się częstością występowania alleli, co utrudnia analizę genetyczną choroby.

Warte uwagi są badania metylacji DNA (materiał: krew pępowinowa), obejmujące cały epigenom. Wykazały one powiązania profilu epigenetycznych z wiekiem płodowym przy urodzeniu, z powikłaniami wcześniactwa przy wypisie oraz z rozwojem BPD. Badania te sugerują, że profile metylacji we krwi pępowinowej mogą okazać się przydatne w identyfikacji czynników ryzyka, podatności lub powstawania choroby [14, 15].

BIAŁKO C-REAKTYWNE (CRP)

Białko C-reaktywne jest uznawanym biochemicznym markerem infekcji i chorób zapalnych. Przewlekłe zapalenie jest cechą BPD. Wentylacja mechaniczna i nadmierne stężenie tlenu są uznawane za główne postnatalne czynniki indukujące zapalenie [16, 17].

CRP jest produkowane w wątrobie pod wpływem IL-1 i IL-6. Jedną z głównych ligand CRP jest fosfocholina, składnik wielu polisacharydów, bakterii i grzybów. Jest obecna w wielu zamierających i martwych komórkach [18].

CRP aktywuje produkcję cytokin prozapalnych, pobudza aktywność fagocytów, reguluje aktywność układu dopełniacza, a będąc w nadmiarze, wywołuje niekorzystne efekty naczyniowe [19].

Stężenie CRP jest relatywnie niskie u noworodków po urodzeniu, szczególnie u tych o ekstremalnie małej urodzeniowej masie ciała, a przyczyną jest zahamowana synteza wątrobowa [20]. Białko to nie jest wczesnym markerem posocznicy. Według niektórych doniesień jego stężenie może wzrastać w kolejnych tygodniach życia wcześniaka, to zaś zwiększa predyspozycję noworodka do wystąpienia BPD, ponadto stanowi dobry marker ryzyka tej choroby [21, 22].

CRP słabo koreluje z występowaniem u noworodków zakażenia zarówno o wczesnym (ang. early onset sepsis – EOS), jak i późnym początku (ang. late onset sepsis – LOS). Czułość i specyficzność CRP w diagnostyce posocznicy jest szczególnie niska u noworodków o znacznej niedojrzałości przy urodzeniu [23]. Podobnie jak inne badania laboratoryjne także wartość CRP w diagnostyce EOS i LOS powinna być rozpatrywana w kontekście objawów klinicznych.

Oprócz zapalenia, zakażenia i innych czynników środowiskowych na stężenie CRP wpływa również polimorfizm genetyczny loci dla CRP. Istnieje także duże zróżnicowanie w poszczególnych grupach etnicznych populacji ludzkiej, a to utrudnia przenoszenie wyników badań z jednej grupy etnicznej do innej [24].

OPIS PRZYPADKU

Noworodek płci męskiej z ciąży I, porodu I o dojrzałości 25 t.c., urodzony siłami natury, z masą ciała 650 g, oceniony w 1., 3., 5. i 10. minucie życia na 3, 4, 5, 5 pkt. w skali Apgar.

W wywiadzie położniczym zanotowano: matka młodociana, podczas ciąży narażenie na szkodliwosti środowiskowe, ponadto przedwczesne odpływanie płynu owodniowego, niewydolność cieśniowo-szyjkowa. Rodząca została przyjęta do szpitala z czynnością skurczową, zastosowano tokolizę, steroidoterapię prenatalną (1 dawka) oraz antybiotykoterapię z powodu *chorioamnionitis*. Z kanału szyjki macicy wyhodowano *S. agalactiae* i *E. coli*.

Po urodzeniu noworodek był resuscytowany z zastosowaniem oddechów rozprężających, następnie wentylacyjnych, po czym zaintubowany i wentylowany mechanicznie. Na OITN kontynuowano wsparcie inwazyjne w trybie SIMV+VG z auto FiO₂. W pierwszych godzinach po urodzeniu zastosowano surfaktant 200 mg/kg, następnie obserwowano poprawę wentylacji płuc. Noworodek został ekstubowany w 36. godzinie życia. Z uwagi na narastające zapotrzebowanie na tlen po 12 h podano metodą LISA drugą dawkę surfaktantu. Kontynuowano wsparcie nieinwazyjne typu DUOPAP z automatyczną podażą tlenu i obserwowano zmienne zapotrzebowanie na tlen (0,21 do 0,6). Wsparcie to stosowano do 12. doby życia, następnie z uwagi na nasilające się bezdechy oraz zmiany zapalne w zdjęciu radiologicznym płuc dziecko zaintubowano oraz wentylowano w trybach SIMV/SIPPV+VG.

W USG przeziemiowym OUN uwidoczniło obustronnie krwawienie 3 stopnia, po stronie lewej

zawał krwotoczny żylny w obszarze czołowo/ciemieniowym, komorę IV wypełnioną krwią. Około 12. doby życia zaobserwowano drgawki uogólnione. Płyn mózgowo-rdzeniowy bez cech zakażenia. Zastosowano gardenal, a z powodu braku skuteczności leczenia dołączono Levetiracetam.

Wentylację inwazyjną o stopniowo zmniejszanych parametrach stosowano do 25. doby życia, następnie planowo ekstubowano. Dalsze wsparcie oddechowe stanowił sekwencyjnie DUOPAP, nCPAP, HFNC z podażą tlenu nadal sterowaną automatycznie (zapotrzebowanie na tlen 0,21–0,25). Od 86. do 107. doby życia dziecko pozostawało na oddechu własnym. Kolejny okres wsparcia oddechowego był związany z aspiracyjnym zapaleniem płuc i nasileniem BPD między 107. a 158. dobą życia. Zastosowano steroidoterapię systemową (Hydrocortison przez 5 dni). Następnie stosowano tylko okresowo tlenoterapię bierną do dnia przekazania dziecka do innego oddziału.

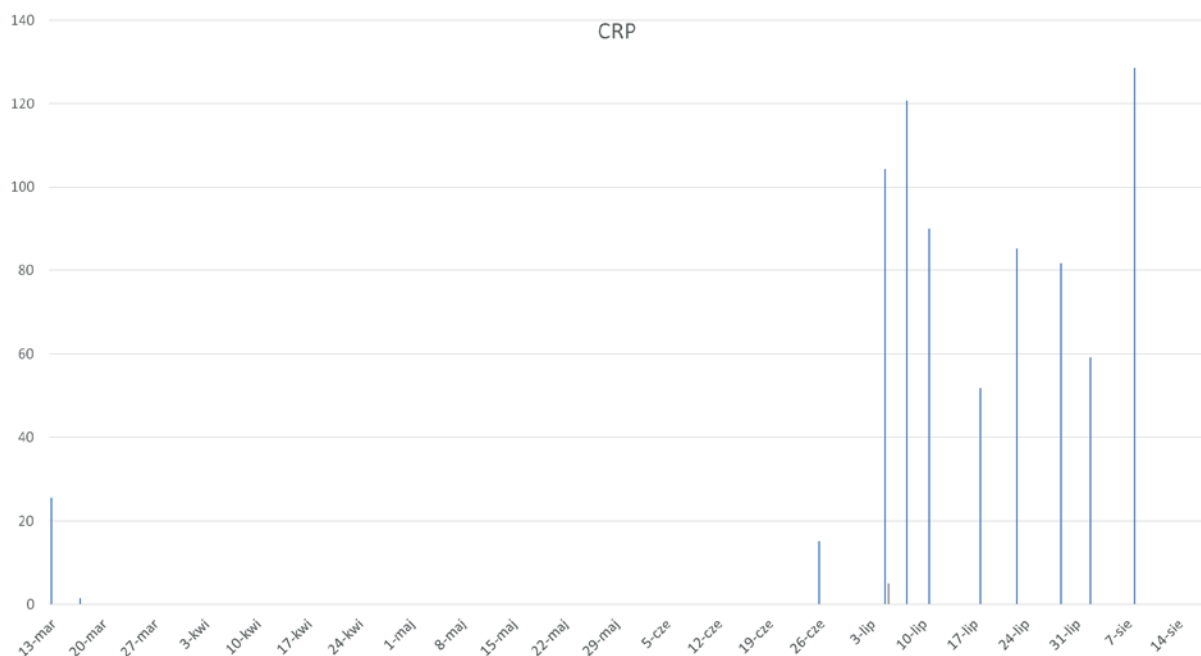
U dziecka rozpoznano ciężką dysplazję oskrzelowo-płucną. W leczeniu farmakologicznym BPD stosowano leki diuretyczne, caffeinę, steroidoterapię wziewną (Benodil) oraz systemową (6-dniowy kurs

Hydrocortisonu). Z powodu cech nadciśnienia płucnego w badaniu ECHO do leczenia włączono sildenafil.

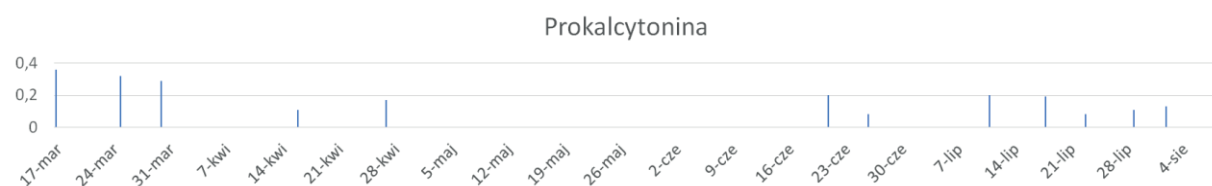
W trakcie hospitalizacji dwukrotnie stosowano u dziecka antybiotykoterapię empiryczną z powodu cech zapalenia płuc w obrazie klinicznym i w badaniach obrazowych (rtg, usg) z towarzyszącą leukocytozą krwi obwodowej i odmłodzeniem obrazu białokrwinkowego oraz z powodu zakażenia układu moczowego (*E. coli* ESBL[+]). W badaniach kontrolnych po zakończeniu antybiotykoterapii nieoczekiwanie stwierdzono wysokie CRP (ryc. 1). Stężenie PCT przez cały okres hospitalizacji pozostawało w normie (ryc. 2). Posiewy krwi oraz płynu mózgowo-rdzeniowego podczas całej hospitalizacji były jałowe. Wykluczono infekcję *Pneumocystis jiroveci*, zakażenia wirusowe (SARS Co-V-2, RSV, CMV, grypy, parwovirusem B19, EBV), grzybicze oraz bakteriami atypowymi. Wykonano liczne badania obrazowe celem wykluczenia zapalenia stawów oraz zlokalizowanych ropni i ropniaków.

Podwyższone CRP przy braku ewidentnych klinicznych cech zakażenia uznano za koincydencję z BPD. Stężenie CRP obniżyło się po zastosowaniu Hydrocortisonu od 152. do 157. doby życia dziecka.

Ryc. 1. Dynamika CRP podczas hospitalizacji dziecka.



Ryc. 2. Dynamika PCT podczas hospitalizacji dziecka.



W 165. dobie życia po uzgodnieniu z rodzicami przekazano dziecko do dalszego leczenia w szpitalu w pobliżu miejsca zamieszkania, to ułatwiło ciągły pobyt rodziców z dzieckiem. W dniu wypisu stan pacjenta dość dobry, wiek korygowany 8 tygodni + 2/7, masa ciała 5200 g (32 centyl), długość 62 cm (97c centyl), obwód głowy 38 cm (25 centyl). Chłopiec spędził w szpitalu 14 dni, po czym został wypisany do domu w stanie pełnej wydolności oddechowo-kръżeniowej.

DYSKUSJA

W pracy przedstawiono przypadek dziecka o skrajnej niedojrzałości przy urodzeniu, z rozwiniętą ciężką postacią dysplazji oskrzelowo-płucnej. Głównym prenatalnym czynnikiem ryzyka rozwoju BPD u dziecka było zapalenie błon płodowych u matki oraz narażenie młodocianej ciężarnej na niekorzystne środowiskowe szkodliwości.

Rozwój „nowej” BPD jest przypisywany prenatalnym czynnikom narażenia. Największe znaczenie przypisuje się właśnie zapaleniu błon płodowych i paleniu przez kobietę papierosów podczas ciąży. Duże znaczenie mają czynniki genetyczne, krytyczne dla syntezy surfaktantu, rozwoju naczyń płucnych i regulacji stanu zapalnego [12, 25, 26].

Procedury minimalizujące ryzyko wystąpienia BPD u naszego pacjenta obejmowały krótkotrwałą wentylację mechaniczną, zastosowanie funkcji gwarantowanej objętości, automatyczną regulację podaży tlenu (PRICO w respiratorze Fabian), stosowanie mleka kobiecego w żywieniu enteralnym oraz ochronę przed zakażeniem. Mimo działań minimalizujących uszkodzenie płuc oraz chroniących przed destrukcyjnym wpływem wolnych rodników tlenowych, a także mimo ochrony przed dewastującymi skutkami zakażenia, u dziecka rozwinęła się ciężka postać BPD.

To sugeruje duży udział podłoża genetycznego w rozwoju choroby. Celowe wydaje się więc określenie genetycznych markerów choroby oraz ich identyfikacja u dziecka wysokiego ryzyka wystąpienia BPD. Takie badania nie są stosowane powszechnie w praktyce klinicznej. Badania nad predyspozycją genetyczną rozwoju BPD są utrudnione przez polimorfizm genów w różnych rasach etnicznych populacji ludzkiej [12].

W okresie nasilenia BPD stwierdzaliśmy u naszego pacjenta wysokie stężenia CRP w surowicy. Badania mikrobiologiczne oraz parametry biochemiczne i analiza układu białokrwinkowego nie potwierdzały toczącego się zakażenia. Nie stosowano antybiotykoterapii. CRP obniżyło się po zastosowaniu w leczeniu BPD steroidoterapii systemowej. W wyniku terapii uzyskano znaczną poprawę wydolności układu oddechowego i normalizację CRP.

Populacja fińska jest względnie homogenna pod względem genetycznym. W tej populacji przeprowadzono u wcześniaków o dojrzałości < 31 tygodni ciąży badanie nad związkiem między predyspozycją genetyczną a występowaniem BPD (ang. genome-wide association study – GWAS) [27].

Grupy badana i kontrolna nie różniły się pod względem demograficznym, z wyjątkiem mniejszych parametrów masy ciała urodzeniowej i Z-score po urodzeniu, oraz nie różniły się częstszym występowaniem stanu przedrzucawkowego u matek noworodków, które rozwinęły umiarkowaną i ciężką postać BPD.

U badanych wcześniaków zidentyfikowano polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. single nucleotide polymorphism – SNP), rs11265269, najsilniej związanego z wystąpieniem dysplazji oskrzelowo-płucnej. W badaniu zidentyfikowano wiele wariantów genetycznych SNP, towarzyszących rozpoznanej klinicznie dysplazji oskrzelowo-płucnej. Stwierdzono, że wariant nukleotydu najsilniej związany z wystąpieniem BPD, czyli rs11265269, jest położony na chromosomie 1, w pozycji 159,728,127. Cechował się najwyższą powtarzalnością w grupie noworodków z rozpoznaną dysplazją oskrzelowo-płucną. Stopień ryzyka wystąpienia BPD (odds ratio – OR) dla nukleotydu rs11265269 w badaniu GWAS wynosił 3,28 ($p = 5,94 \times 10^{-5}$). Reanaliza z wykluczeniem lekkiej BPD nie zmieniała tego wyniku.

Zasadniczo ważne dla niniejszego artykułu jest to, że miejsce rs11265269 występuje w pobliżu genu dla CRP (CRP/DUSP23). Z dokładniejszej analizy wynika, że nosicielstwo SNP, szczególnie SNP rs3093059 także związanego z występowaniem BPD, korelowało z podwyższonym stężeniem CRP.

Dla analizowanego przypadku naszego pacjenta zasadniczo ważne jest to, że w fińskim badaniu poddano analizie związek między podwyższonym stężeniem CRP jako potencjalnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia BPD a rzeczywistym stwierdzeniem tego schorzenia. Analizą objęto 275 fińskich noworodków urodzonych przedwcześnie. Stwierdzono wysokie i średnio wysokie stężenia CRP kolejno u 53 i 52 wcześniaków z 73, u których rozpoznano BPD. Ryzyko BPD zwiększało się 3,4-krotnie oraz 3,57-krotnie w wymienionych grupach, jednakże różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Ponadto w cytowanym badaniu wykazano, że wysokie stężenia CRP w pierwszym tygodniu życia stwierdzano u około 70% wcześniaków, które rozwinęły BPD, i u około 40% wcześniaków bez BPD, niezależnie od ich dojrzałości przy urodzeniu i statusu SGA. Czyli nie potwierdzono bezpośredniej zależności między wartością CRP a ryzykiem rozwoju BPD. Można wnioskować, że istnieje koincydencja podwyższonego stężenia CRP i rozwoju BPD, uwarunkowana bliskim położeniem genów warunkujących oba te stany [27].

PODSUMOWANIE

Wątpliwości co do przydatności klinicznej badania CRP w diagnostyce zakażenia u noworodka podziela większość neonatologów. Ponadto u dziecka z dysplazją oskrzelowo-płucną, chorobą z natury niestabilną co do wydolności oddechowej, niełatwo jest odróżnić zapalenie płuc od nasilenia objawów choroby podstawowej. Sytuacja, w której u dziecka z BPD

współistnieje wysokie CRP, skłania do zastosowania antybiotykoterapii, mimo znanej niewysokiej wartości predykcyjnej tego parametru w wykrywaniu zakażenia.

Prezentowany materiał potwierdza możliwość współistnienia BPD z nieswoistym utrzymywaniem się wysokiego CRP. Koincydencja tych stanów być może jest uwarunkowana wspólnymi mechanizmami pobudzenia sąsiednich genów. Znajomość tego faktu powinna ułatwić interpretację sytuacji klinicznej dziecka i mieć korzystny wpływ na podejmowane decyzje terapeutyczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF i wsp. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA*. 2015;314:1039–51.
2. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:73–81.
3. Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: “a vascular hypothesis”. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1755–1756.
4. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998;29:710–717.
5. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006;367:1421–1433.
6. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007;357:1946–1957.
7. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A i wsp. Neonatal genetics study G. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 2006;117:1901–1906.
8. Gough A, Spence D, Linden M i wsp. General and respiratory health outcomes in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *Chest* 2012;141:1554–1567.
9. Jobe AH. Mechanisms of lung injury and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol* 2016;33:1076–1078.
10. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A i wsp. Neonatal Genetics Study Group. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 2006;117:1901–1906.
11. Lavoie PM, Pham C, Jang i wsp. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics* 2008;122:479–485.
12. Hadchouel A, Durrmeyer X, Bouzigon E i wsp. Identification of SPOCK2 as a susceptibility gene for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1164–1170.
13. Wang H, St Julien KR, Stevenson DK i wsp. A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2013;132:290–297.
14. Everson TM, O’Shea TM, Burt A i wsp. Serious neonatal morbidities are associated with differences in DNA methylation among very preterm infants. *Clin Epigenetics* 2020;12:151.
15. Cuna A, Halloran B, Faye-Petersen O i wsp. Alterations in gene expression and DNA methylation during murine and human lung alveolar septation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015;53:60–73.
16. Bhandari V, Elias JA. Cytokines in tolerance to hyperoxia-induced injury in the developing and adult lung. *Free Radic Biol Med* 2006;41:4–18.
17. Allison BJ, Crossley KJ, Flecknoe SJ i wsp. Ventilation of the very immature lung in utero induces injury and BPD-like changes in lung structure in fetal sheep. *Pediatr Res* 2008;64:387–392.
18. Weismann D, Binder CJ. The innate immune response to products of phospholipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta* 2012;1818(10):2465–2475.
19. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38:189–197.
20. Naka T, Yoshizaki K. Transcriptional complex formation of c-Fos, STAT3, and hepatocyte NF-1 alpha is essential for cytokine-driven C-reactive protein gene expression. *J Immunol* 2008;180(5):3492–3501.
21. D’Angio CT, Ambalavanan N, Carlo WA i wsp. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Blood cytokine profiles associated with distinct patterns of bronchopulmonary dysplasia among extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2016;174:45–51.e5.
22. Lal CV, Ambalavanan N. Cellular and humoral biomarkers of bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev* 2017;105:35–39.
23. Hofer N, Zacharias E, Muller W i wsp. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology* 2012;102:25–36.
24. Anand SS, Razak F, Yi Q, Davis B, Jacobs R, Vuksan V, Lonn E, Teo K, McQueen M, Yusuf S. C-reactive protein as a screening test for cardiovascular risk in a multiethnic population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(8):1509–1515.
25. Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA i wsp. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:364–374.
26. Eriksson L, Haglund B, Odlind V i wsp. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2015;104:259–263.
27. Mahlman M, Karjalainen MK, Huusko JM i wsp. Genome-wide association study of bronchopulmonary dysplasia: a potential role for variants near the CRP gene. *Sci Rep* 2017;7(1):9271.

Data przyjęcia pracy - 12.10.2022

Data akceptacji - 21.11.2022