

Ο ρόλος της φλεγμονής στην παθογένεση της Χρόνιας Πνευμονικής Νόσου των πρόωρων νεογνών

Π. Καραγιάννη, Ε. Γκιουγκή, Γ. Μητσιάκος

Β' Νεογνολογική κλινική και Εντατική νοσηλεία νεογνών ΑΠΘ, Γ.Π.Ν «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκης

Αλληλογραφία: Καραγιάννη Παρασκευή

Β' Νεογνολογική κλινική και Εντατική νοσηλεία νεογνών ΑΠΘ, Γ.Π.Ν Παπαγεωργίου

Περιφερειακή οδός, Ν. Ευκαρπία, Τ.Κ. 56403, Θεσσαλονίκη

E-mail: karagpar@med.auth.gr

Περίληψη

Η Χρόνια Πνευμονική Νόσος (ΧΠΝ) των πρόωρων νεογνών αποτελεί πολυπαραγοντική εξελικτική διαδικασία που κινητοποιείται από αδυναμία ισορροπίας ανάμεσα στις διαδικασίες βλάβης και αποκατάστασης στους ανώριμους πνεύμονες. Παρά τη βελτίωση της τριτοβάθμιας νεογνικής περίθαλψης, αποτελεί μια από τις συχνότερες μακροπρόθεσμες επιπλοκές της προωρότητας με συχνότητα ~30% στα νεογνά με βάρος γέννησης < 1000gr. Η εμφάνιση ΧΠΝ συσχετίζεται με παράγοντες όπως ο μηχανικός αερισμός, η τοξικότητα του οξυγόνου, η πνευμονική φλεγμονή (με ή χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη), η έλλειψη βιταμίνης Α, το πνευμονικό οίδημα και η παραμονή ανοιχτού αρτηριακού πόρου. Η φλεγμονή αποτελεί κοινό παρονομαστή στις περισσότερες καταστάσεις, δεδομένου ότι ο αυτόματος πρόωρος τοκετός είναι πολύ συχνά αποτέλεσμα ενδομήτριας λοίμωξης. Αυξημένες συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών κυτοκινών στο αμνιακό υγρό και στη συστηματική εμβρυϊκή κυκλοφορία επιδρούν στα φλεγμονώδη κύτταρα και στα μόρια προσκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων, με συνέπεια τη συγκέντρωση ουδετεροφίλων και μακροφάγων καθώς και την αυξημένη παραγωγή διαφόρων ιντερλευκινών στο βρογχοκυψελιδικό επιθήλιο και στο διάμεσο πνευμονικό ιστό. Αυτές οι ενδομήτριες συνθήκες προετοιμάζουν τους πνεύμονες με αποτέλεσμα οι διάφοροι τραυματικοί παράγοντες να δρουν συνεργικά ή αθροιστικά μετά τη γέννηση προκαλώντας μια υπέρμετρη φλεγμονώδη αντίδραση. Εκτός από τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες στην οξεία και χρόνια πνευμονική βλάβη συμμετέχουν τοξικά παράγωγα του οξυγόνου, λιποειδικοί μεσολαβητές και πρωτεάσες. Η διαδικασία φλεγμονής με υπεροχή των προφλεγμονωδών μηχανισμών αναστέλλει την ανάπτυξη του ανώριμου πνεύμονα επηρεάζοντας τη φυσιολογική εξέλιξη της κυψελιδοποίησης και της αγγειογένεσης. Στην παρούσα ανασκόπηση θα περιγραφούν οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην παθογένεση της ΧΠΝ δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στο ρόλο της φλεγμονής.

Λέξεις κλειδιά: Χρόνια πνευμονική νόσος, παθογένεση, πνευμονική φλεγμονή, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες

Εισαγωγή

Η χρόνια πνευμονική νόσος των νεογνών (ΧΠΝ) αποτελεί μία εξελικτική διαδικασία πνευμονικής βλάβης και αποκατάστασης που προκαλεί χρόνια οξυγονοεξαρτώμενη πνευμονική ανεπάρκεια. Το ποσοστό ανάπτυξης της νόσου στα πρόωρα νεογνά είναι αντιστρόφως ανάλογο του βάρους γέννησης (ΒΓ).¹ Η συχνότητα της ΧΠΝ, εάν αυτή οριστεί ως εξάρτηση από το οξυγόνο κατά την 36η εβδομάδα από τη σύλληψη, κυμαίνεται από 3 έως 43% σε νεογνά με ΒΓ μεταξύ 500-1500γρ.² Όταν η ΧΠΝ ορίζεται ως διάρκεια οξυγονοεξάρτησης, ίσης ή μεγαλύτερης των 28 ημερών, η συχνότητά της είναι αντιστρόφως ανάλογη της ηλικίας κύησης (ΗΚ) και του ΒΓ και ποικίλλει από 67% σε νεογνά με ΒΓ 500-750γρ έως λιγότερο από 1% σε νεογνά ΒΓ 1251-1500γρ.³

Η κλασική μορφή της ΧΠΝ οφείλεται στην επίδραση τραυματικού μηχανικού αερισμού (ΜΑ) (βαροτραύματος, ογκοτραύματος) και οξειδωτικής βλάβης σε έδαφος ανώριμου πνεύμονα με ανεπάρκεια επιφανειοδραστικού παράγοντα (ΕΠ). Ωστόσο χάρη στις νέες στρατηγικές χειρισμού των νεογνών εξαιρετικής προωρότητας έχει επιτευχθεί αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσής τους με διαφοροποίηση στην εικόνα της ΧΠΝ, η οποία μετονομάστηκε σε ΧΠΝ «νέου τύπου». Νεογνά υψηλού κινδύνου θεωρούνται όσα γεννιούνται μεταξύ 24ης-26ης εβδομάδας κύησης κατά το «στάδιο αυλοποίησης» της διάπλασης των πνευμόνων, οπότε παρατηρείται έναρξη της κυψελιδοποίησης. Πρώιμη έναρξη ανταλλαγής αερίων στη φάση αυτή διαταράσσει την ομαλή ανάπτυξη της κυψελιδοτριχοειδικής μονάδας⁴, δεδομένου πως ακόμη και ο ατμοσφαιρικός αέρας είναι υπεροξικός για τον εμβρυϊκό πνεύμονα.⁵ Στα νεογνά αυτά αναφέρεται συχνά ιστορικό χοριοαμνιονίτιδας ή πρώιμης ενδομήτριας λοίμωξης. Η κλινική εικόνα είναι ηπιότερη ενώ σε ιστολογικό επίπεδο παρατηρείται αναστολή κυψελιδοποίησης και αγγειογένεσης με ποικίλου βαθμού διάμεση ίνωση και δευτερευόντως στοιχεία φλεγμονής.⁶

Μοριακή προσέγγιση στην παθογένεση της ΧΠΝ

Φλεγμονώδη κύτταρα και αλληλεπιδράσεις με ενδοθηλιακά κύτταρα

Η εφαρμογή ΜΑ κινητοποιεί άμεσα τη μετακίνηση ουδετεροφίλων από το περιφερικό αίμα στους αεραγωγούς. Η μείωση στον αριθμό των κυκλοφο-

ρούντων ουδετεροφίλων κατά την 1η ώρα ζωής έχει συσχετισθεί με τη βαρύτητα του δημιουργούμενου πνευμονικού οιδήματος και θεωρείται προγνωστικός δείκτης ανάπτυξης ΧΠΝ.^{3,7,8} Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων των αεραγωγών εμφανίζουν μόρια προσκόλλησης, τις E-σελεκτίνες, που συνδέονται με συμπληρωματικές θέσεις στα ουδετερόφιλα, τις L-σελεκτίνες. Η CXCL8 προάγει τη δημιουργία υποδοχέων (των β-ιντεγκρινών) στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης των ουδετεροφίλων και ρυθμίζει τη σύνθεση ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης όπως το ICAM-1.⁹ Στις βρογχοκυψελιδικές εκκρίσεις και στη συστηματική κυκλοφορία πρόωρων νεογνών με ΧΠΝ ανευρίσκονται αυξημένες συγκεντρώσεις ICAM-1 και σελεκτινών L και E αντίστοιχα^{9, 10, 11, 12}, γεγονός που επισημαίνει τη μεγαλύτερη διασπορά των μορίων αυτών ως απάντηση στη φλεγμονή και αποτελεί έμμεση ένδειξη στρατολόγησης των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων προς τους αεραγωγούς και τον πνευμονικό ιστό.

Η απόπτωση των ουδετεροφίλων κινητοποιείται από ενδογενή μόρια, όπως το Fas, που συνδέεται με υποδοχείς καταστροφής FasR. Στα νεογνικά ουδετερόφιλα ανευρίσκεται μειωμένη σύνθεση FasR με συνέπεια να παρατείνεται ο χρόνος ζωής τους, λόγω καταστολής της απόπτωσης και απομάκρυνσής τους από τα μακροφάγα. Το γεγονός αυτό αυξάνει τη λειτουργική συμβολή των ουδετεροφίλων στην πνευμονική φλεγμονή.^{12, 13}

Τα πνευμονικά και κυψελιδικά μακροφάγα συμμετέχουν ενεργά σε όλα τα στάδια φλεγμονής που σχετίζεται με ΧΠΝ.³ Σε νεογνά που αναπτύσσουν σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) η μέγιστη συγκέντρωση κυψελιδικών μακροφάγων παρατηρείται την 4η ημέρα ζωής και παραμένει σε υψηλά επίπεδα σε εκείνα που στη συνέχεια εκδηλώνουν ΧΠΝ.¹⁴

Χημειοταξία, προ- & αντι-φλεγμονώδεις κυτοκίνες

Στις βρογχοκυψελιδικές εκκρίσεις νεογνών με ΧΠΝ ανευρίσκεται ποικιλία χημειοτακτικών και χημειοκινητικών παραγόντων με δραστηριότητα σημαντικά εντονότερη από ότι σε νεογνά που αναρρώνουν από ΣΑΔ.¹⁵ Έχει διαπιστωθεί η παρουσία αναφυλατοξίνης C5a, TNF-a, IL-1, IL-16, παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, χημειοκίνης CXCL8, παραγώγων λιποξυγενάσης, λευκοτριενης B4, κλασμάτων ελαστίνης, ινωδονεκτίνης, πρωτεΐνης φλεγμονής των μακροφάγων και μονοκυτταρικής χημειοτακτικής πρωτεΐνης.¹⁶ Β-χημειοκίνες ισχυρής δραστηριότητας προάγουν τη χημειο-

ταξία των ουδετεροφίλων και των μακροφάγων προς το βρογχικό δίκτυο. Από αυτές, η φλεγμονώδης πρωτεΐνη-1-α των μακροφάγων ενοχοποιείται για τη μετέπειτα ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης.¹⁷ Η CXCL8 είναι ο σημαντικότερος χημειοτακτικός παράγοντας του πνευμονικού ιστού και σε συνέργεια με προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF-α, IL-1 και IL-6), κινητοποιεί τη φλεγμονώδη διεργασία στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η παρουσία IL-1 στο πνευμονικό υγρό νεογνών υπό ΜΑ προάγει την έκφραση CXCL8 μέσω πυρηνικού παράγοντα NF-κΒ.¹⁸

Οι κυτοκίνες αυτές συνθέτονται από κυψελιδικά μακροφάγα, επιθηλιακά κύτταρα αεραγωγών, ινοβλάστες, πνευμονοκύτταρα τύπου II και ενδοθηλιακά κύτταρα πρόωρων μετά από επίδραση υποξίας, υπεροξίας, βιοφυσικών παραγόντων (βαρότραυμα, ογκότραυμα βρογχοκυψελιδικού δικτύου), ενδοτοξινών και στοιχείων του κυτταρικού τοιχώματος μικροβίων. Στα πρόωρα νεογνά με ΧΠΝ αναφέρεται αυξημένη έκφραση του mRNA των TNF-α, IL-1, IL-6 και CXCL8.¹⁹ γεγονός που αντικατοπτρίζει αδυναμία ελέγχου της φλεγμονής λόγω ανεπαρκούς κινητοποίησης των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 και IL-18) και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της IL-1.^{20, 21, 22} Συνεπώς μπορεί να θεωρηθεί πως το έναυσμα για την πνευμονική βλάβη είναι η απώλεια ισορροπίας μεταξύ προ-φλεγμονωδών και αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών με υπεροχή των πρώτων.

Ουσίες που παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδεις δράσεις ή επηρεάζουν τη μετακίνηση ουδετεροφίλων προς τους αεραγωγούς και το πνευμονικό παρέγχυμα ευνοούν την καταστολή της φλεγμονώδους διεργασίας. Η πρωτεΐνη CC-10 παράγεται από τα κύτταρα Clara του πνεύμονα και εμφανίζει ποικίλες αντιφλεγμονώδεις δράσεις in vitro, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής της φωσφολιπάσης A2. Σε πειραματικά μοντέλα ανεπάρκεια CC-10 επέφερε αύξηση στην έκφραση κυτοκινών στον πνεύμονα και διήθηση του πνευμονικού ιστού από φλεγμονώδη κύτταρα.²³ Χορήγηση μίας δόσης CC-10 σε πρόωρα νεογνά μετά τον τοκετό είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα ουδετεροφίλων σε σύγκριση με μάρτυρες.²⁴

Πρωτεολυτική και οξειδωτική βλάβη

Τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα απελευθερώνουν πρωτεάσες στα σημεία φλεγμονής που προκαλούν καταστροφή της κυψελιδοτριχοειδικής μονάδας και της εξωκυττάριας ουσίας. Σε βαριά ΧΠΝ αναστέλλεται η φυσιολογική εξέλιξη του κυψελιδικού διαχωρισμού²⁵, ενώ σε πειραματικά μοντέλα έχει παρατηρηθεί αυξημένη εναπόθεση ελαστίνης στο πνευμονικό παρέγχυμα.²⁶ Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της οξείας και χρόνιας πνευμονικής νόσου των πρόωρων διαδραματίζει η ελασάση, μια ισχυρή πρωτεΐνάση που περιέχεται στα αζουροφιλικά κοκκία των ουδετεροφίλων. Σε φυσιολογικές συνθήκες η ελασάση απενεργοποιείται μέσω σύνδεσης με τον αναστολέα α1-PI, οπότε προστατεύεται η κυψελιδοτριχοειδική μονάδα.³ Στα πρόωρα νεογνά με ΣΑΔ και ΧΠΝ έχει διαπιστωθεί μειωμένη δραστηριότητα του α1-PI και αυξημένα επίπεδα ελεύθερης ελασάσης, η οποία διεγείρει τα μακροφάγα προς απελευθέρωση υπεροξειδίου του Η2.³ Επιπλέον ο ΜΑ συσχετίζεται με υψηλές συγκεντρώσεις ελεύθερου σιδήρου και υπεροξειδίου του Η2 στις εκκρίσεις των αεραγωγών, παρουσία των οποίων υπεραπαράγονται ελεύθερες ρίζες O2. Ο α1-PI απενεργοποιείται από τα παράγωγα του O2 και η οξειδωμένη μορφή του υφίσταται πρωτεολυτική διάσπαση. Η επερχόμενη ελαστολυτική βλάβη διαπιστώνεται από την αυξημένη νεφρική απέκκριση δεσμοσίνης (προϊόντος αποδόμησης των ελαστικών ινών) και συνοδεύεται από διάσπαση θειικών γλυκοζαμινογλυκανών, διαφοροποίηση στην εναπόθεση υαλουρονικού οξέος και αυξημένα επίπεδα λαμνίνης στις βρογχοκυψελιδικές εκκρίσεις.²⁷ Ανευρίσκονται επίσης υψηλές συγκεντρώσεις μεταλλοπρωτεασών της μεσοκυττάριας ουσίας και χαμηλά επίπεδα των αντίστοιχων ιστικών αναστολέων. Οι μεταλλοπρωτεάσες σε φυσιολογικές συνθήκες μετέχουν στη διαμόρφωση των πνευμονικών δομών, ωστόσο η υπεραπαγωγή τους συνδέεται με αποδόμηση μεσοκυττάριας ουσίας.^{28, 29}

Στα νεογνά με ΧΠΝ διαπιστώθηκε αυξημένη σύνθεση PAR-2, που ενεργοποιούμενος από τη θρυψίνη στο αναπνευστικό επιθήλιο κινητοποιεί την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών (IL-6, CXCL8 και μεταλλοπρωτεϊνάσης-9) και αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα και τη διέλευση των ουδετεροφίλων.³⁰

Το οξειδωτικό stress, όπως εκτιμάται από τα επίπεδα ελεύθερων ριζών O2, είναι βασικός παράγοντας έναρξης της πνευμονικής φλεγμονής.³¹ Οι ελεύθερες ρίζες και τα παράγωγα του O2 δημιουργούνται σε συνθήκες υπεροξίας από τον ελεύθερο σίδηρο και το σύστημα ξανθίνης-οξειδάσης ή ελευθερώνονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα στα σημεία φλεγμονής: συγκεκριμένα η ελεύθερη ελασάση, η καθεψίνη G και η θρυψίνη των ουδετεροφίλων διεγείρουν την απελευθέρωση ελεύθερων ρι-

ζών O₂ από τα μακροφάγα.³² Τα τοξικά παράγωγα του O₂ προκαλούν ιστική βλάβη, απενεργοποίηση των προστατευτικών αντιοξειδωτικών συστημάτων των αεραγωγών και διαταραχή στη λειτουργικότητα των μεταλλοπρωτεασών της μεσοκυττάριας ουσίας. Στα τελειομένα νεογνά οι ενεργοί μεταβολίτες του O₂ εξουδετερώνονται από αντιοξειδωτικά ένζυμα (υπεροξειδίου δισμουτάσης, καταλάση, υπεροξειδάση γλουταθειόνης), τα οποία ωστόσο έχουν ανεπαρκή λειτουργικότητα στα πρόωρα.³²

Αυξημένη διαπερατότητα κυψελιδικών τριχοειδών και συστηματική φλεγμονώδης απάντηση

Με την έναρξη του ΣΑΔ ενεργοποιούνται πρωτεΐνες του πλάσματος οι οποίες προσβάλλουν την κυψελιδο-τριχοειδική μονάδα τόσο άμεσα όσο και έμμεσα, προκαλώντας συγκέντρωση των ενεργοποιημένων ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο. Επιπλέον η παρουσία πρωτεϊνών στις κυψελίδες προκαλεί απενεργοποίηση του ΕΠ.³ Πρόωρα νεογνά ηλικίας 10-14 ημερών που αργότερα θα αναπτύξουν ΧΠΝ παρουσιάζουν ιδιαίτερα αυξημένες συγκεντρώσεις αλβουμίνης στις εκκρίσεις των αεραγωγών.¹⁵ Λιποειδικοί μεσολαβητές (λευκοτριένες, προστακυκλίνη, παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και ενδοθηλίνη-1) δρουν άμεσα, αυξάνοντας την αγγειακή εξίδρωση στη φλεγμαίνουσα περιοχή.^{33, 34, 35, 36} Η αυξημένη διαπερατότητα των κυψελιδικών τριχοειδών είναι παθογνωμονική των πρώιμων σταδίων πνευμονικής φλεγμονής και σχετίζεται άμεσα με επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας.³⁷ Οι κυτοκίνες έχουν έμμεση δράση στην κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη προκαλώντας έκλυση πρωτεολυτικών ενζύμων από τα φλεγμονώδη και τα κυψελιδικά κύτταρα ή πυροδοτώντας την παραγωγή ριζών O₂ από τα μακροφάγα, οι οποίες αυξάνουν επίσης την κυψελιδοτριχοειδική διαπερατότητα.³ Σε νεογνά με ΣΑΔ υπό ΜΑ παρατηρείται επιπλέον ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης, ινωδολύσης, του συστήματος κινίνης-καλλικρεΐνης και του συμπληρώματος.^{38, 39}

Αποκατάσταση, ανάπτυξη πνεύμονα και αγγείων

Με ερέθισμα τη φλεγμονώδη διεργασία παράγεται ο παράγοντας TGF-β που περιορίζει τη φλεγμονή και συμβάλλει στην αναδιαμόρφωση του προσβεβλημένου πνευμονικού ιστού.⁴⁰ Ιδιαίτερα έντονη και γενικευμένη διεργασία αποκατάστασης που αντανάκλαται σε υπερπαραγωγή TGF-β, αντίστοιχου υποδοχέα και αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα-BB, έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή πνευμο-

νική ίνωση.^{41, 42} Ωστόσο η ΧΠΝ «νέου τύπου» χαρακτηρίζεται κυρίως από στασιμότητα στην ανάπτυξη του πνευμονικού ιστού και των πνευμονικών αγγείων και δευτερευόντως από ίνωση. Μια προσέγγιση στην παθογένεση αυτής της κατάστασης αναφέρεται σε υπερπαραγωγή TGF-β ταυτόχρονα με μειωμένη παραγωγή αυξητικού παράγοντα του συνδετικού ιστού, CTG-F και αυξητικών παραγόντων των κερατινοκυττάρων και ηπατοκυττάρων (οι οποίοι συμμετέχουν στην ανάπτυξη του πνεύμονα και στην ιστική αποκατάσταση μετά από βλάβη), καθώς και των παραγόντων που κινητοποιούνται από την υποξία και προάγουν την αγγειογένεση.^{43, 44} Σε πειραματικά μοντέλα με ΧΠΝ έχει επιπλέον διαπιστωθεί μειωμένη mRNA έκφραση και παραγωγή αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου VEGF και του αντίστοιχου υποδοχέα στους πνεύμονες, γεγονός που ερμηνεύει την αναστολή της αγγειογένεσης.⁴⁵

Βιολογία του ρετινοϊκού οξέος και γενετική του πνεύμονα

Το all-trans-RA αποτελεί ένα από τα πιο ενεργά βιολογικά παράγωγα της βιταμίνης Α (ρετινόλης) και συμμετέχει στην ανάπτυξη των πνευμόνων, στη διαδικασία κυψελιδοποίησης και στην ανταπόκριση του πνευμονικού ιστού στην τραυματική βλάβη ενισχύοντας την ακεραιότητα και την ανοσοεπάρκεια του επιθηλίου.⁴⁶ Σε πειραματικά μοντέλα διαπιστώθηκε πως το ρετινοϊκό οξύ ανταγωνίζεται την υπερπαραγωγή ελαστίνης ως απάντηση στην πνευμονική βλάβη⁴⁷ και μετριάξει την ανασταλτική δράση των γλυκοκορτικοειδών και της υπεροξίας στην κυψελιδική διαφοραματοποίηση.^{48, 49}

Διάφορες τάξεις πρωτεϊνών συμμετέχουν στην κυτταρική απάντηση στο RA. Το RA και το 9-cis RA συνδέονται με τους υποδοχείς ρετινοϊκού οξέος RARs, που αποτελούν μεταγραφικούς παράγοντες υψηλής ευαισθησίας δομικά παρόμοιους με τους υποδοχείς των στεροειδών ορμονών. Μετά τη σύνδεση με RA ισομερή, τα RAR ετεροδιμερή συνδέονται με αντίστοιχα στοιχεία των γονιδίων-στόχων και κινητοποιούν την αντιγραφή τους.⁵⁰ Παρουσία RARs ανιχνεύεται στα κυψελιδικά διαφραγμάτια.⁵¹ Πειραματικές μελέτες απέδειξαν πως τα διάφορα ισομερή των τριών κύριων μορφών των RARs (α, β και γ) καθορίζουν το όγκο και τον αριθμό των κυψελίδων, το μέγεθος της επιφάνειας ανταλλαγής αερίων, τον αριθμό των επιθηλιακών κυψελιδικών κυττάρων^{52, 53, 54} και την ποσότητα ελαστίνης του πνεύμονα.⁵⁵

Σε ενδοκυττάριο επίπεδο το RA συνδέεται με δύο

πρωτεΐνες υψηλής ευαισθησίας και εξειδίκευσης CRABP-I και II που ανευρίσκονται στο κυτταρόπλασμα αλλά και στον πυρήνα.⁵⁶ Ανεπάρκεια CRABP-I έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση RA ενώ η CRABP-II αλληλεπιδρά με τα RAR προς σχηματισμό RAR- RA συμπλεγμάτων.^{57,58}

Έχει διαπιστωθεί πως η IL-1β αναστέλλει την παραγωγή CRABP-I και την έκφραση του RAR-γ2.⁵⁰ Οι δράσεις αυτές αποτελούν πιθανότατα το μηχανισμό με τον οποίο η φλεγμονή αναστέλλει τη δράση του ρετινοϊκού οξέος με συνέπεια να παρεμποδίζεται η κυψελιδική διαφοραματοποίηση στην εξελισσόμενη ΧΠΝ.

Παράγοντες που προάγουν την πνευμονική φλεγμονή

Παράγοντες που προκαλούν τραυματισμό στο ενδοθήλιο των πνευμονικών τριχοειδών προάγουν την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων και κινητοποιούν την πνευμονική αλλά και τη συστηματική φλεγμονή, καθώς και τον πηκτικό μηχανισμό.⁵⁹

Υπεροξία

Οξειδωτική βλάβη του DNA, ως συνέπεια υπεροξίας, επηρεάζει γονίδια σχετιζόμενα με τη φλεγμονή, την παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας και το μηχανισμό πήξης.⁶⁰ Η πλειοψηφία των προφλεγμονωδών γονιδίων υπερεκφράζεται ενώ η σύνθεση του VEGF και του αντίστοιχου υποδοχέα-2 μειώνεται, παράλληλα με την είσοδο μακροφάγων στον πνευμονικό ιστό. Ο μηχανισμός καταστολής του VEGF σε έδαφος υπεροξίας εστιάζεται σε αυξημένη κινητοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα p53, ο οποίος καταστέλλει τη μεταγραφή του γονιδίου του VEGF.⁶¹

Μηχανικός αερισμός

Ο MA συσχετίζεται με κινητοποίηση ή αύξηση της φλεγμονώδους απάντησης τόσο σε υγιές όσο και σε σηπτικό πνευμονικό παρέγχυμα. Αερισμός του πνεύμονα τελειόμηνου νεογνού με εφαρμογή όγκων μικρότερων της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας, προκαλεί βλάβη με έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών. Παρομοίως, εφαρμογή εισπνεόμενων όγκων που προσεγγίζουν ή υπερβαίνουν την ολική πνευμονική χωρητικότητα προκαλεί έκφραση κυτοκινών. Αερισμός του ανώριμου πνεύμονα συνοδεύεται από απελευθέρωση προφλεγμονωδών μεσολαβητών και εισροή λευκοκυττάρων παρά τη χορήγηση ΕΠ πριν από την πρώτη ανα-

πνοή, την εφαρμογή υψηλής θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης - PEEP και χαμηλών αναπνεόμενων όγκων.⁶² Δημιουργία ογκοτραύματος ή/και βαροτραύματος προκαλεί ρήξη των δομικών στοιχείων και συνακόλουθα εντονότερες φλεγμονώδεις διεργασίες.⁶³ Η ένταση της φλεγμονής διαφέρει ανάλογα με τις τεχνικές αερισμού: αερισμός υψηλού όγκου με μηδενική PEEP προκαλεί σημαντικά μεγαλύτερη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών από τον αερισμό με μέτριο όγκο και υψηλή PEEP, η οποία επιτρέπει τη σταθεροποίηση των κυψελίδων.⁶³ Ελαχιστοποίηση της πνευμονικής βλάβης με εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών - CPAP από την αίθουσα τοκετού και αποφυγή MA, συσχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα ΧΠΝ.⁶⁴ Παλαιότερες μελέτες αναφέρουν πως οι προφλεγμονώδεις διεργασίες κινητοποιούνται στον ίδιο βαθμό τόσο στον υψίσυχο (HFOV) όσο και στο συμβατικό μηχανικό αερισμό (CMV).⁶⁵ Ωστόσο με βάση νεότερα δεδομένα η εφαρμογή HFOV συσχετίζεται με μικρότερες συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών ιντερλευκινών και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΧΠΝ.⁶⁶

Χοριοαμνιονίτιδα

Εκδήλωση χοριοαμνιονίτιδας συνεπάγεται κινητοποίηση συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης από το έμβρυο, όπως υποδεικνύουν οι αυξημένες συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών κυτοκινών στο αμνιακό υγρό και στο αίμα του ομφαλίου λώρου.⁶⁷ Οι κυτοκίνες της εμβρυϊκής κυκλοφορίας ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα των ομφαλικών αγγείων προς παραγωγή μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων (vascular cell adhesion molecule), το οποίο κινητοποιεί τη μετανάστευση των φλεγμονωδών κυττάρων.⁶⁸ Ενδομήτρια έκθεση σε προφλεγμονώδη ερεθίσματα έχει διαφορετικές συνέπειες στην πνευμονική λειτουργία του νεογνού ανάλογα με τη διάρκεια κύησης. Σε πειραματικά μοντέλα προώρων διαπιστώθηκε επιτάχυνση της πνευμονικής ωρίμανσης μετά από ενδοαμνιακή χορήγηση IL-1α με αύξηση του mRNA των πρωτεϊνών του ΕΠ και βελτίωση της ευενδοτότητας των πνευμόνων. Ανάλογη χορήγηση σε τελειόμηνα πειραματόζωα προκάλεσε αντίθετα καταστολή στην έκφραση του ίδιου m-RNA.⁶⁹

Η έκθεση του εμβρυϊκού πνεύμονα σε προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ή ενδοτοξίνη αποτελεί το έναυσμα για την έναρξη της πνευμονικής φλεγμονής. Εφαρμογή κάθε μορφής MA σε τέτοιο υπόστρωμα, ακόμα και «τραυματικής» ανάνηψης με μάσκα και ασκό ή χρήση CPAP, κινητοποιεί τον παθογενετικό

μηχανισμό της ΧΠΝ.⁷⁰ Αυξημένη συγκέντρωση IL-1β στο αμνιακό υγρό έχει συσχετισθεί με ανάπτυξη ΧΠΝ στο νεογνό⁶⁷, ενώ ανεύρεση IL-1β στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα των προώρων θεωρείται προγνωστικός δείκτης παρατεταμένης οξυγονοεξάρτησης⁷¹. Σε ιστολογικό επίπεδο η IL-1β προκαλεί αναστολή της κυψελιδικής διαφραγματοποίησης και παθολογική διάπλαση των πνευμονικών τριχοειδών.⁷² Ιστορικό χοριοαμνιονίτιδας θεωρείται παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη ΧΠΝ σε νεογνά που εκδήλωσαν σηψαιμία ή παρουσίασαν ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των επτά ημερών.⁷³

Νεογνικές λοιμώξεις

Πρώιμες μικροβιακές λοιμώξεις σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά καθώς και συστηματικές νοσοκομειακές λοιμώξεις, ενοχοποιούνται για πρόκληση ΧΠΝ.^{16, 74} Ο μηχανισμός εστιάζεται στην αγγειοκινητική δράση ενεργοποιητών των προσταγλανδινών που εκλύονται κατά τη σήψη (κυρίως 6-κετοπροσταγλανδίνης F1α), εξαιτίας της οποίας αναστέλλεται η σύγκλιση του αρτηριακού πόρου ή προκαλείται επαναδιάνοιξή του. Οι επακόλουθες αιμοδυναμικές αλλαγές στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο, σε συνδυασμό με τις άμεσες επιδράσεις της συστηματικής λοίμωξης και των φλεγμονωδών μεσολαβητών στα πνευμονικά και βρογχοκυψελιδικά ενδοθηλιακά κύτταρα, συμβάλλουν ενεργά στην εξέλιξη της ΧΠΝ.⁷⁵ Η άμεση συμμετοχή των νοσοκομειακών στελεχών των βακτηρίων (σταφυλοκόκκων πηκτάση-αρνητικών και Gram (-) μικροβίων) στη διαδικασία αυτή είναι αδιευκρίνιστη. Ιδιαίτερος είναι ο ρόλος του Ουρεοπλάσματος urealiticum (Uu), που αποτελεί το συχνότερο παθογόνο του αμνιακού υγρού.¹⁶ Αποικισμός του βρογχικού δένδρου των προώρων από Uu, ακόμη και σε απουσία κλινικών ή εργαστηριακών σημείων λοίμωξης, συσχετίζεται με υψηλά επίπεδα κυτταρικών και μοριακών δεικτών φλεγμονής και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΠΝ.⁷⁶ Η ένταση της φλεγμονώδους αντίδρασης καθορίζεται από την εμβρυομητρική ανοσολογική απάντηση στην ενδομήτρια παρουσία του Uu.⁷⁶

Έχουν ανιχνευθεί διαφορετικοί τύποι φλεγμονωδών μεσολαβητών στις βρογχοκυψελιδικές εκκρίσεις ασυμπτωματικών νεογνών με αποικισμένους αεραγωγούς και νεογνών με ενεργό πνευμονική λοίμωξη, χωρίς ωστόσο διαφοροποίηση στην αλληλουχία των γεγονότων της φλεγμονής.^{77, 78} Επιπλέον, δεν έχει αποδειχθεί διαφορά στη φλεγμονώδη απάντηση ως συνέπεια μικροοργανισμών και ενδο-

τοξινών ή μη ειδικών ερεθισμάτων όπως MA ή υπεροξίας στον πνεύμονα των πρόωρων νεογνών.³

Κάπνισμα κατά την κύηση

Η ενδομήτρια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου θεωρείται ανεξάρτητος προδιαθεσικός παράγοντας της ΧΠΝ. Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν παθολογική πνευμονική λειτουργία σε νεογνά με ανάλογο ιστορικό και παραμονή των ευρημάτων στην εφηβική ηλικία.⁷⁹ Οι βλάβες αποδίδονται κυρίως στη νικοτίνη που διαπερνά τον μητροπλακούντιο φραγμό.⁷⁹ ασκώντας πολλαπλή δράση στον αναπτυσσόμενο πνεύμονα με διαφορετικές κριτικές περιόδους μέγιστης ευαισθησίας για κάθε στόχο. Αναφέρεται πνευμονική υποπλασία με διαταραχές μορφολογικών και μορφομετρικών χαρακτηριστικών του πνεύμονα. Ειδικότερα περιγράφεται αναστολή ανάπτυξης των μεγάλων αεραγωγών⁸⁰, απλοποιημένη δομή της επιφάνειας ανταλλαγής αερίων των κυψελίδων, αυξημένος αριθμός πνευμονοκυττάρων τύπου II και πνευμονικών νευροενδοκρινικών κυττάρων.⁸¹ Η νικοτίνη αλληλεπιδρά άμεσα με τους νικοτινικούς ακετυλοχολινεργικούς υποδοχείς των πνευμονικών αγγείων μεταβάλλοντας τη σύνθεση συνδετικού ιστού με συνέπεια να προκύπτουν αγγειακές δομικές διαταραχές.⁷⁹ Επιπλέον περιγράφεται καταστολή της κυψελιδοποίησης μέσω μετασχηματισμού της λιπο-ινοβλάστης των κυψελίδων και του διάμεσου πνευμονικού ιστού σε μυο-ινοβλάστη.⁸²

Πρόληψη της Χρόνιας Πνευμονικής Νόσου

Παρεμβάσεις στο αναπνευστικό σύστημα προληπτικού χαρακτήρα που δρουν αναστέλλοντας τη φλεγμονώδη διεργασία περιλαμβάνουν τον υψίσυχο αερισμό, το εισπνεόμενο NO, την επιρρεπή υπερακπνία, την πρώιμη αποσωλήνωση και εφαρμογή CPAP.⁴⁶ Έχει μελετηθεί επίσης η χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών (μεταλλοπορφυρίνης, υπεροξειδίου δισμουτάσης)⁸³, βιταμίνης A⁵⁰, ινοσιτόλης⁸⁴, κορτικοειδών⁸⁵ και αναστολέων της α1-πρωτεΐνης.⁴⁶

Ορισμένες αγωγές πρόληψης της ΧΠΝ έχουν θεωρηθεί αποτελεσματικές σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες υψηλού κινδύνου νεογνών:

1) Η συστηματική χορήγηση στεροειδών επιφέρει βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας μειώνοντας την ανάγκη παροχής O₂ και μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, ωστόσο συσχετίζεται θετικά με εγκεφαλική παράλυση γιατί ασκεί άμεση τοξική δράση στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, προκαλώντας νέκρωση νευρώνων, αναστολή επούλωσης και

αύξησης του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Ωστόσο το καίριο σημείο αποτελεί ο χρόνος χορήγησής τους, δεδομένου πως τα πρόωρα νεογνά είναι ασταθή κυρίως κατά τις πρώτες ημέρες ζωής, οπότε μπορεί να παρατηρηθούν συμβάμματα όπως εγκεφαλική αιμορραγία. Συνεπώς, η υπεροχή των θετικών επιδράσεων των στεροειδών σε σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζεται στη μεταγεννητική ηλικία έναρξης της χορήγησης. Θεραπεία με στεροειδή προτείνεται πλέον σε πρόωρα νεογνά ηλικίας 7-14 ημερών με πιθανότητα εμφάνισης ΧΠΝ > 65%.^{86,87,88}

2) Η εφαρμογή HFOV στα EXBG νεογνά παρουσιάζει σημαντικό πλεονέκτημα σε σχέση με την εφαρμογή CMV όσον αφορά την έκβαση της πνευμονικής λειτουργίας, δεδομένου πως αποσωληνώνονται νωρίτερα και εμφανίζουν λιγότερες πιθανότητες οξυγονοεξάρτησης κατά την 36η εβδομάδα από τη σύλληψη. Ενώ παλαιότερες μελέτες συσχέτιζαν τη χρήση HFOV με αυξημένο κίνδυνο ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και κυστικής περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης, νεότερα δεδομένα αποδεικνύουν παρόμοια συχνότητα συμβαμάτων μεταξύ των δύο μορφών μηχανικού αερισμού. Σε νεογνά με ΒΓ 600-1200g και με ανάγκες σε FiO₂ ≥ 0,60 και P_{aw} 8 cm H₂O, στα οποία εφαρμόστηκε HFOV, παρατηρήθηκε αύξηση της επιβίωσης χωρίς εμφάνιση ΧΠΝ, ενώ τα νεογνά αποσωληνώθηκαν επιτυχώς μία εβδομάδα νωρίτερα από ό,τι εκείνα στα οποία εφαρμόστηκε CMV. Ωστόσο, η χρήση HFOV δεν ενδείκνυται ως ρουτίνα σε όλα τα πρόωρα νεογνά με αναπνευστική ανεπάρκεια και πρέπει να περιορίζεται σε περιπτώσεις μέτριας έως μεγάλης βαρύτητας.^{89,90}

3) Λαμβάνοντας υπ' όψιν πως το φλεγμονώδες υπόστρωμα της ΒΠΔ προάγεται από την εφαρμογή ΜΑ και πως η βλάβη αρχίζει αμέσως μετά από τις πρώτες μηχανικές αναπνοές στην αίθουσα τοκετών, προτείνεται πλέον ευρέως η χρήση CPAP αμέσως μετά τη γέννηση. Η εφαρμογή αυτής της τακτικής σε πρόωρα νεογνά με ΒΓ < 1000g έχει επιφέρει μείωση στη συχνότητα εμφάνισης ΒΠΔ, αλλά η επιτυχία της απαιτεί ειδική εκπαίδευση και εμπειρία.^{91,92}

4) Είναι αποδεδειγμένο πως η ανεπάρκεια βιταμίνης Α ευνοεί την ανάπτυξη ΧΠΝ αναστέλλοντας την επούλωση του πνευμονικού ιστού, προάγοντας τη μεταπλασία των πλακωδών κυττάρων και την απώλεια κροσσών από τα επιθηλιακά κύτταρα, μειώνοντας τον αριθμό των κυψελίδων και αυξάνοντας την ευπάθεια στις λοιμώξεις. Τα EXBG νεογνά έχουν έλλειψη βιταμίνης Α λόγω χαμηλών απο-

θεμάτων κατά τον τοκετό, ανεπαρκούς πρόσληψης από τη σίτιση και μειωμένης εντερικής απορρόφησης, ενώ η ενδοφλέβια χορήγηση σε κρυσταλλοειδή διαλύματα είναι αναξιόπιστη. Επιπλέον, η αναγκαία συγκέντρωση ρετινόλης στον ορό των EXBG νεογνών είναι υψηλότερη από τη μέση τιμή στα τελειόμηνα νεογνά και βρέφη, εξ' αιτίας μειωμένης μεταφοράς της από το αίμα στους ιστούς, μη αποτελεσματικής χρήσης ή αυξημένων αναγκών λόγω αναδόμησης του πνευμονικού ιστού. Έτσι προτείνεται η ενδομυϊκή χορήγηση 5.000 IU βιταμίνης Α 3 φορές εβδομαδιαίως σε πρόωρα νεογνά ΒΓ < 1000g. Έναρξη της χορήγησης μετά τη γέννηση μειώνει τον κίνδυνο ΧΠΝ, ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και σήψης.⁹³

Περαιτέρω στόχοι της έρευνας αποτελούν η χορήγηση νέων συστατικών του ΕΠ (πρωτεΐνη Β)⁹⁴, χυμοκινών που αναστέλλουν τη δράση των μακροφάγων⁹⁵ και πρωτεΐνης rhCC-10.²⁴ Επιπλέον μελετάται η προοπτική γονιδιακής παρέμβασης, η οποία εστιάζεται στην αναζήτηση γενετικού πολυμορφισμού σχετιζόμενου με αυξημένο ή μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΧΠΝ με την ανίχνευση γενετικών δεικτών.⁹⁶

Συμπέρασμα

Η εκδήλωση ΧΠΝ είναι αποτέλεσμα αθροιστικής ή συνεργικής δράσης ενδομήτριων και εξωμήτριων παραγόντων κινδύνου που κινητοποιούν τραυματικές φλεγμονώδεις διεργασίες στους αεραγωγούς και στο πνευμονικό παρέγχυμα των πρόωρων νεογνών. Οι βλάβες της ΧΠΝ είναι αποτέλεσμα διαταραχής της διαδικασίας φλεγμονής προς όφελος των προφλεγμονωδών μηχανισμών σε συνδυασμό με μειωμένη παραγωγή αγγειακών και πνευμονικών αυξητικών παραγόντων. Η βαθύτερη κατανόηση του ρόλου της φλεγμονής στην παθογένεση της ΧΠΝ ανοίγει ορίζοντες στην ανεύρεση και εφαρμογή παρεμβάσεων που προλαμβάνουν ή αναστέλλουν την αλληλουχία των γεγονότων στην εξέλιξη της φλεγμονώδους διεργασίας.

The role of inflammation to pathogenesis of Chronic Lung Disease of premature neonates

P. Karagianni, E. Giougi, G. Mitsiakos

B' NICU and Neonatology Department of Aristotle University of Thessaloniki, G.P.N. Papageorgiou, Thessaloniki

Correspondence:

Karagianni Paraskevi

B' NICU and Neonatology Department of Aristotle University of Thessaloniki

G.P.N. Papageorgiou

Ring road Nea Efkarpia, 54603, Thessaloniki

E-mail: karagpar@med.auth.gr

Summary

Chronic lung disease (CLD) is a multifactorial developmental procedure motivated by an imbalance in the processes of injury and repair on the immature lungs. Despite improvement in neonatal intensive care, CLD is one of the most common long-term complications of prematurity, occurring in approximately 30% of newborns weighing < 1000g at birth. Many factors including mechanical ventilation, oxygen toxicity, lung inflammation (alone or associated with infection), vitamin A deficiency, lung edema and patent ductus arteriosus may participate in the pathogenesis of CLD. Inflammation is a common denominator for several of these factors, since spontaneous preterm birth is strongly associated with intrauterine infection. Elevated concentrations of proinflammatory cytokines present in the amniotic fluid and the systemic fetal circulation activate inflammatory cells and upregulate vascular cell adhesion molecules. As a consequence, an infiltration of neutrophils and macrophages as well as an increased expression of several interleukins in the bronchoalveolar epithelium and in the interstitial tissue takes place. These antenatal events prime the lungs such that various injurious factors act synergistically or additively in the postnatal period provoking an excessive inflammatory response. Besides pro-inflammatory cytokines, toxic oxygen radicals, lipid mediators and potent proteases participate in acute and chronic lung injury. The inflammatory process with a persistent imbalance that favours the pro-inflammatory mechanisms, induces growth arrest of the immature lung by affecting normal alveolarisation and pulmonary vascular development. This review describes the major factors which contribute to the pathogenesis of CLD, with emphasis to the role of inflammation.

Key words: Chronic lung disease; pathogenesis; lung inflammation; pro-inflammatory cytokines

Βιβλιογραφία

1. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-1729.
2. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1 and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1971-1980.
3. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. A continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11(5):354-362.
4. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology* 2003;8:73-81.
5. Towell M, Johanson J, Smedstadk K, Andrew M, Wu T. Fetal blood and tissue pO₂ during maternal oxygen breathing. *J Dev Physiol* 1984;5:177-85.
6. Vento G, Capoluongo E, Matassa PG, Concolino P, Vendettuoli V, Vaccarella C, Frezza S, Zuppi C, Romaqoli C, Amealio F. Serum levels of seven cytokines in premature ventilated newborns: correlations with old and new forms of bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Med* 2006;32:723-730.
7. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr* 2000;136:466-472.
8. Jaarsma A, Braaksma MA, Geven WB, van Oeveren W, Bambang Oetomo S. Activation of the inflammatory reaction within minutes after birth in ventilated preterm lambs with neonatal respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2004;86:1-5.
9. Kotecha S, Silverman M, Shaw RJ, Klein M. Soluble L-selectin concentrations in bronchoalveolar fluid obtained from infants who develop chronic lung disease. *Arch Dis Child* 1998;78:F143.
10. Little S, Dean T, Bevin S, Hall M, Ashton M, Church M, Warner J, Shute J. Role of elevated plasma soluble ICAM-1 and bronchial lavage fluid IL-8 levels as markers of chronic lung disease in premature infants. *Thorax* 1995;50:1073-1079.
11. Kim BI, Lee HE, Choi CW, Jo HS, Choi EH, Koh YY, Choi JH. Increase in cord blood soluble E-selectin and tracheal aspirate neutrophils at birth and the development of new bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med* 2004;32:282-287.
12. Nazeeh H, Vasquez P, Pham P, Heck DE, Laskin JD, Laskin DL, Weinberqer B. Mechanisms underlying reduced apoptosis in neonatal neutrophils. *Pediatr Res* 2005;57:56-62.
13. Koenig JM, Stegner JJ, Schmeck AC, Saxonhouse MA, Kenigsberg LE. Neonatal neutrophils with prolonged survival exhibit enhanced inflammatory and cytotoxic responsiveness. *Pediatr Res* 2005;57:424-429.

14. Clement A, Chadelat K, Sardet A, Grimfeld A, Tournier G. Alveolar macrophage status in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1988;23:470-473.
15. Groneck P, Goetze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high risk preterm infants. *Pediatrics* 1994;93:712-718.
16. Groneck P, Götz-Speer B, Speer CP. Inflammatory bronchopulmonary response of preterm infants with microbial colonisation of the airways at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:51-55.
17. Inwald DP, Costeloe K, Murch SH. High concentrations of GRO- α and MCP-1 in bronchoalveolar fluid of infants with respiratory distress syndrome after surfactant. *Arch Dis Child* 1998;78:F234.
18. Shimotake TK, Izhar FM, Rumilla K, Li J, Tan A, Page K, Brasier AR, Schreider MD, Hershenson MB. Interleukin (IL)-1 β in tracheal aspirates from premature infants induces airway epithelial cell IL-8 expression via an NF- κ B dependent pathway. *Pediatr Res* 2004;56:907-913.
19. Groneck P, Schmale J, Soditt V, Stützer J, Goetze-Speer B, Speer CP. Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:331-338.
20. Jones CA, Cayabyab RG, Kwong KY, Stotts C, Wong B, Hamdan , Minoo P, deLemos RA. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatr Res* 1996;39:966-975.
21. Kakkera DK, Siddiq MM, Parton LA. Interleukin-1 balance in the lungs of preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate* 2004;87:82-90.
22. Baier RJ, Loggins J, Kruger TE. Interleukin-4 and 13 concentrations in infants at risk to develop bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pediatr* 2003;3:8.
23. Miller TL, Shashikant BN, Pilan AL, Pierce RA, Shaffer TH, Wolfson MR. Effects of an intratracheally delivered anti-inflammatory protein (rhCC10) on physiological and lung structural indices in a juvenile model of acute lung injury. *Biol Neonate* 2005;89:159-170.
24. Levine C, Gewolb IH, Allen K, Welch RW, Melby JM, Pollack S, Shaffer T, Pilon AL, Davis JM. The safety, pharmacokinetics and anti-inflammatory effects of intratracheal recombinant human Clara cell protein in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 2005;58:15-21.
25. Bland RD. Neonatal chronic lung disease in the post-surfactant era. *Biol Neonate* 2005;88:181-191.
26. Pierce RA, Albertine KH, Starcher BC, Bohnsack JF, Carlton DP, Bland RD. Chronic lung injury in preterm lambs: disordered pulmonary elastin deposition. *Am J Physiol* 1997;272:L452-L460.
27. Alnahhas MH, Karathanasis P, Martich Kriss V, Pauly TH, Bruce MC. Elevated laminin concentrations in lung secretions of preterm infants supported by mechanical ventilation are correlated with radiographic abnormalities. *J Pediatr* 1997;131:555-560.
28. Cederquist K, Sorsa T, Tervahartiala T, Maisi P, Renunanen K, Lassus P, Andersson S. Matrix metalloproteinases-2, -8, and -9 and TIMP-2 in tracheal aspirates from preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics* 2001;108:686-692.
29. Masumoto K, de Rooij JD, Suita S, Rottier R, Tibboel D, de Krijger RR. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases during normal human pulmonary development. *Histopathology* 2005;47:410-419.
30. Cederqvist K, Haglund CAJ, Heikkilä P, Hollenberg MD, Karikoski R, Andersson S. High expression of pulmonary proteinase-activated receptor 2 in acute and chronic lung injury in preterm infants. *Pediatr Res* 2005;57:831-836.
31. Kramer BW, Kramer S, Ikegami M, Jobe AH. Injury inflammation and remodelling in fetal sheep lung after intraamniotic endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:452-459.
32. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn - a 30 years perspective. *Biol Neonate* 2005;88:228-236.
33. Davidson D, Drafta D, Wilkens BA. Elevated urinary leukotriene E4 in chronic lung disease of extreme prematurity. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:841-845.
34. Gaylord MS, Smith ZL, Lorch V, Blank ML, Snyder H. Altered platelet-activating factor levels and acetylhydrolase activities are associated with increasing severity of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Med Sci* 1996;312:149-154.
35. Mirro R, Armstead W, Leffler C. Increased airway leukotriene levels in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1990;144:160-161.
36. Niu JO, Munshi UK, Siddiq MM, Parton LA. Early increase in endothelin-1 in tracheal aspirates of preterm infants: correlation with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1998;132:965-970.
37. Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K, Bohl B, Hallmann M, Strayer D, Edwards DK 3rd, Gluck L. Elastase and α 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1983;72:656-666.
38. Brus F, van Oeveren W, Okken A, Bambang Oetomo S. Activation of the plasma clotting, fibrinolytic, and kinin-kallikrein system in preterm infants with severe idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*

- 1994;36:647-653.
39. Brus F, van Oeveren W, Okken A, Bambang Oetomo S. Activation of circulating polymorphonuclear leukocytes in preterm infants with severe idiopathic respiratory distress syndrome, *Pediatr Res* 1996;39:456-463.
 40. Bartram U, Speer CP. The role of transforming growth factor β in lung development and disease. *Chest* 2004;125:754-765.
 41. Sime PJ, Marr RA, Gauldie D, Xing Z, Hewlett BR, Graham FL, Gauldie J. Transfer of tumor necrosis factor- α to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor- β 1 and myofibroblasts. *Am J Pathol* 1998;153(3):825-832.
 42. Adcock KG, Martin J, Loggins J, Kruger TE, Baier RJ. Elevated platelet derived growth factor-BB concentrations in premature neonates who develop chronic lung disease. *BMC Pediatr* 2004;4:10.
 43. Danan C, Franco ML, Jarreau PH, Dassieu G, Chailley-Heu B, Bourbon J, Delacourt C. High concentrations of keratinocyte growth factor in airways of premature infants predicted absence of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1384-1387.
 44. Lassus P, Heikkila P, Andersson LC, von Boguslawski K, Andersson S. Lower concentration of pulmonary hepatocyte growth factor is associated with more severe lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2003;143:199-202.
 45. Tambunting F, Beharry KD, Waltzman J, Modanlou HD. Impaired lung vascular endothelial growth factor in extremely premature baboons developing bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. *J Invest Med* 2005;53:253-263.
 46. Van Marter LJ. Strategies for preventing bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2005;17(2):174-80.
 47. Bland RD, Albertine KH, Pierce RA, Starcher BC, Carlton DP. Impaired alveolar development and abnormal lung elastin in preterm lambs with chronic lung injury: potential benefits of retinol treatment. *Biol Neonate* 2003;84(1):101-102.
 48. Massaro GD, D. Massaro. Postnatal treatment with retinoic acid increases the number of pulmonary alveoli in rats. *Am J Physiol* 1996;270:305-310.
 49. Veness-Meehan KA, Pierce RA, Moats-Staats BM, Stiles AD. Retinoic acid attenuates O₂-induced inhibition of lung septation, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283(3):971-980.
 50. Bry Kristina. Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia: The Role of Interleukin 1 β in the Regulation of Inflammation-Mediated Pulmonary Retinoic Acid Pathways in Transgenic Mice. *Seminars in Perinatology* 2006;30(3):121-128.
 51. Hind M, Corcoran J, Maden M. Temporal/spatial expression of retinoid binding proteins and RAR isoforms in the postnatal lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:468-476.
 52. Yang L, Naltner A, Yan C. Overexpression of dominant negative retinoic acid receptor alpha causes alveolar abnormality in transgenic neonatal lungs. *Endocrinology* 2003;144(7):3004-3011.
 53. Massaro GD, Massaro D, Chambon P. Retinoic acid receptor-alpha regulates pulmonary alveolus formation in mice after, but not during, perinatal period. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284:431-433.
 54. Snyder JM, Jenkins-Moore M, Jackson SK, Goss KL, Dai HH, Banqsund PJ, Giquere V, McGowan SE. Alveolarization in retinoic acid receptor-beta-deficient mice. *Pediatr Res* 2005;57(3):384-391.
 55. McGowan S, Jackson SK, Jenkins-Moore M, Dai HH, Chambon P, Snyder JM. Mice bearing deletions of retinoic acid receptors demonstrate reduced lung elastin and alveolar numbers. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:162-167.
 56. Gaub MP, Lutz Y, Ghyselinck NB, Scheuer I, Pfister V, Chambon P et al. Nuclear detection of cellular retinoic acid binding proteins I and II with new antibodies. *J Histochem Cytochem* 1998;46(10):1103-1111.
 57. Chen AC, Yu K, Lane MA, Gudas LJ. Homozygous deletion of the CRABPI gene in AB1 embryonic stem cells results in increased CRABPII gene expression and decreased intracellular retinoic acid concentration. *Arch Biochem Biophys* 2003;411(2):159-173.
 58. Dong D, Ruuska SE, Levinthal DJ, Noy N. Distinct roles for cellular retinoic acid-binding proteins I and II in regulating signaling by retinoic acid. *J Biol Chem* 1999;274(34): 23695-8.
 59. Sitaru AG, Holzhauser S, Speer CP, Singer D, Oberfell A, Walter U, Grossman R. Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood. *Platelets* 2005;16:203-210.
 60. Wagenaar GT, ter Horst SA, van Gastelen MA, Leijser LM, Mauad T, van der Velden PA, de Heer E, Hiemstra PS, Poorthuis BJ, Walther FJ. Gene expression profile and histopathology of experimental bronchopulmonary dysplasia induced by prolonged oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2004;36:782-801.
 61. Maniscalco WM, Watkins RH, Roper JM, Staversky R, O'Reilly MA. Hyperoxic ventilated premature baboons have increased p53, oxidant DNA damage and decreased VEGF expression, *Pediatr Res* 2005;58:549-556.
 62. Murphy DB, Cregg N, Tremblay L, Engelberts D, Lafey JG, Slutsky AS, Romaschin A, Kavanagh BP. Adverse ventilatory strategy causes pulmonary-to-systemic translocation of endotoxin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 27-33.

63. Muscedere JG, Mullen JBM, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327-1334.
64. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, Susser M, Paneth N, Leviton A. Do clinical markers of barotraumas and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics* 2000;105:1194-1201.
65. Thome U, Goetze-Speer B, Speer CP, Pohlandt F. Comparison of pulmonary inflammatory mediators in preterm infants treated with intermittent positive pressure ventilation or high frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Res* 1998;44:330-337.
66. Capoluongo E, Vento G, Santonocito C, Matassa PG, Vaccarella C, Giardina B, Romagnoli C, Zuppi C, Ameglio F. Serum levels of seven cytokines in premature newborns treated with two ventilatory procedures: HFOV and sIMV. Differences in IL-6, IL-8 and IL-10 serum values. *Eur Cytokine Netw* (2005)16:199-205
67. Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, Jun JK. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181: 773-779.
68. Craven CM, Ward K. Fetal endothelial cells express vascular cell adhesion molecule in the setting of chorioamnionitis. *Am J Reprod Immunol* 2000;43:259-263.
69. Glumoff V, Vayrynen O, Kangas T, Hallman M. Degree of lung maturity determines the direction of their interleukin-1-induced effect on the expression of surfactant proteins. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2000;22: 280-288.
70. Tsuchida S, Engelberts D, Roth M, McKerlie C, Post M, Kavanagh BP. Continuous positive airway pressure causes lung injury in a rat model of sepsis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;289:554-564.
71. Cayabyab RG, Jones CA, Kwong KY, Hendershott C, Lecart C, Minoo P, Ramanathan R. Interleukin-1beta in the bronchoalveolar lavage fluid of premature neonates a marker for maternal chorioamnionitis and predictor of adverse neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14(3):205-211.
72. Lappalainen U, Bry K. Lung disease in newborn mice overexpressing IL-1 in the lung. *Pediatr Res* 2003;53:461A.
73. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, Martin C. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002;140:171-176.
74. Cordero L, Ayers LW, Davis K. Neonatal airway colonization with Gram-negative bacilli: association with severity of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:18-23.
75. Bancalari E, Claure N, Gonzales A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 2005;88:192-201.
76. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK Jr. Critical appraisal of the role of Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with meta-analytic techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(12):1033-9.
77. Grigg J, Barber A, Silverman M. Increased levels of bronchoalveolar fluid interleukin-6 in preterm ventilated infants after prolonged rupture of membranes. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:782-786.
78. Willmot RW, Kassab JT, Kilian PL, Benjamin WR, Douglas SD, Wood RE. Increased levels of interleukin-1 in bronchoalveolar washings from children with bacterial pulmonary infections. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:365-368.
79. Sekhon HS, Proskocil BJ, Clark JA, Spindel ER. Prenatal nicotine exposure increases connective tissue expression in foetal monkey pulmonary vessels. *Eur Respir J* 2004;23:906-915.
80. Sandberg K, Poole SD, Hamdan A, Arbogast P, Sundell HW. Altered Lung Development after Prenatal Nicotine Exposure in Young Lambs. *Pediatric Research* 2004;56:432-439.
81. Sekhon HS, Jia Y, Raab R, Kuryatov A, Pankow JF, Whitsett JA, Lindstrom J, Spindel ER. Prenatal nicotine increases pulmonary $\alpha 7$ nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *J Clin Invest.* 1999;103(5):637-647.
82. Rehan VK, Wang Y, Sugano S, Romero S, Chen X, Santos J, Khazanchi A, Torday JS. Mechanism of nicotine-induced pulmonary fibroblast transdifferentiation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;289:667-676.
83. Davis JM, Parad RB, Michele T, Allred E, Price A, Rosenfeld W. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics* 2003;111(3):469-476.
84. Howlett A, Ohlsson A. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*; 2003.
85. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*; 2002.
86. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Oxford, The Cochrane Library*, 2003, Issue 1, Update Software
87. Shinwell ES. Current dilemmas in postnatal steroid therapy for chronic lung disease in preterm infants. *Biol*

- Neonate. 2003;84(1):96-100.
88. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):655-61.
 89. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT; Neonatal Ventilation Study Group. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002 Aug 29;347(9):643-52.
 90. Froese AB, Kinsella JP. High-frequency oscillatory ventilation: lessons from the neonatal/pediatric experience. *Crit Care Med*. 2005 Mar;33(3 Suppl):S115-21.
 91. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, Epstein MF, Fitzhardinge PM, Hansen CB, Hansen TN, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics*. 1987 Jan;79(1):26-30.
 92. Aly H. Is there a strategy for preventing bronchopulmonary dysplasia? Absence of evidence is not evidence of absence. *Pediatrics*. 2007 Apr;119(4).
 93. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Lemons JA, Stevenson DK, Bauer CR, Korones SB, Fanaroff AA. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 1999 Jun 24;340(25):1962-8.
 94. Walsh MC, Szeffler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S, Blackmon L, Jobe A. Summary Proceedings From the Bronchopulmonary Dysplasia Group. *Pediatrics* 2006;117(3):S52-S56.
 95. Vozzelli MA, Mason SN, Whorton MH, Auten RL Jr. Antimacrophage chemokine treatment prevents neutrophil and macrophage influx in hyperoxia-exposed newborn rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286:L488-L493.
 96. Gauldie J, Galt T, Bonniaud P, Robbins C, Kelly M, Warburton D. Transfer of the active form of transforming growth factor-beta 1 gene to newborn rat lung induces changes consistent with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Pathol* 2003;163(6):2575-2584.

Συντομογραφίες

ΧΠΝ: Χρόνια πνευμονική νόσος
 ΒΓ: Βάρος γεννήσεως
 ΗΚ: Ηλικία κύησης
 ΜΑ: Μηχανικός αερισμός
 ΕΠ: Επιφανειοδραστικός παράγοντας
 ΣΑΔ: Σύνδρομο Αναπνευστικής δυσχέρειας
 ΝΟ: Μονοξείδιο του αζώτου
 PEEP: Positive end expiratory pressure
 CPAP: Continuous positive airway pressure
 ΙΙ: Ιντερλευκίνη
 ICAM-1: Μεσοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 (intercellular adhesion molecule)
 FasR: Fas receptor
 TNF-a: Tumor necrosis factor-a
 NF: Nuclear factor
 CC-10: Clara 10
 α1-PI: Α1-αναστολέας πρωτεϊνάσης (α1-proteinase inhibitor):
 PAR-2: Proteinase-activated receptor-2
 TGF-β: Transforming growth factor-β
 CTG-F: Connective tissue growth factor
 VEGF: Vascular endothelial growth factor
 RA: Ρετινοϊκό οξύ (retinoic acid)
 RARs: Retinoic acid receptors
 CRABP-I, II: Cellular retinoic acid binding proteins I, II
 HFOV: High-frequency oscillatory ventilation
 CMV: Conventional mechanical ventilation
 Uu: Ureoplasma urealiticum
 EXBG νεογνά: Εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά