

EWA SYWEŃKI¹, MARIAN GRYBOS²

Choroba wolnych rodników

Disease of Free Radicals

¹ Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii AM we Wrocławiu

² I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa AM we Wrocławiu

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych poglądów na patogenezę choroby wolnych rodników w neonatologii i znanych metod jej zapobiegania. Częstość jej występowania wzrosła znacząco w ostatnich latach i stanowi obecnie poważny problem, co jest związane między innymi z postępem intensywnej terapii noworodków i zwiększeniem przeżywalności bardzo małych wcześniaków. Choroba wolnych rodników nie jest odrębną jednostką nozologiczną. Na jej obraz składają się cztery odrębne jednostki chorobowe o wspólnej patogenezie. U ich źródła leży agresywnie prowadzona tlenoterapia, niewydolność układów antyoksydacyjnych oraz wieloukładowa niedojrzałość wcześniaków i ich skłonność do zakażeń. W zapobieganiu rozwojowi choroby wolnych rodników najważniejszą rolę odgrywa ściśle ustalenie wskazań do tlenoterapii, prawidłowe jej prowadzenie oraz zapobieganie wcześniactwu. Prowadzone są również badania nad nowymi antyoksydantami, które mogłyby znaleźć zastosowanie w leczeniu noworodków urodzonych przedwcześnie (*Adv Clin Exp Med 2005, 14, 3, 573–582*).

Słowa kluczowe: wolne rodniki, antyoksydant, wcześniak.

Abstract

The metabolites of oxygen accumulate as toxic free radicals during physiological reactions. Free radicals may be the cause of many neonatal complications. Frequency occurrence for these complications grew up significantly last years and state at present serious problem, what be connected with progress of intensive therapy of newborn and growth survivability very small premature infants. Treatment options for these complications using antioxidants are being evaluated through research. This article begins with a review of the basic science of free radicals. It then discusses neonatal complications potentially caused by free radicals. A brief description of research into potential treatment options is also included (*Adv Clin Exp Med 2005, 14, 3, 573–582*).

Key words: free radicals, antioxidant, premature infant.

W ostatnim dziesięcioleciu dokonał się znaczący postęp w neonatologii. Korzystając z nowoczesnych metod leczniczych i nowoczesnej aparatury, można utrzymać przy życiu dzieci urodzone w 23. tygodniu ciąży, o skrajnie małej masie ciała (< 1000 g). Postęp wymusił modyfikację definicji noworodka, która obecnie brzmi: noworodkiem określa się dziecko od chwili narodzenia (całkowitego wydobycia, odpępnienia) do 28. dnia życia, ważące w chwili porodu co najmniej 500 g i/lub urodzone po czasie ciąży, odpowiadającym ukończonym 22 tygodniom jej trwania i/lub osiągające długość ciała 25 cm, mierzone od szczytu czaszki do pięty, lub każde niespełniające powyższych kryteriów, jeżeli przeżyje 24 godziny [1]. Tak duża

rozbieżność w definicji noworodka pociąga za sobą różny stopień rozwoju poszczególnych narządów, różny stopień dojrzałości i zdolności adaptacyjnych oraz odmienne problemy okresu noworodkowego. Dla wszystkich nowo narodzonych jedno jest wspólne – z chwilą porodu łożysko przestaje funkcjonować. W następstwie powyższego kończy się zaopatrzenie dziecka w tlen, składniki odżywcze, kończy się usuwanie zbędnych produktów przemiany materii, ochrona przed zakażeniami. Odcięcie pępowiny zmusza noworodka do podjęcia samodzielnych czynności życiowych: oddychania, utlenowania krwi, utrzymania ciepłoty ciała, obrony przed zakażeniami, przyswajania pokarmu, wydalania itd. Do podjęcia i kontynuowania czyn-

ności życiowych podstawowe znaczenie ma dojrzałość ośrodkowego układu nerwowego. Dziecko przychodzi na świat już wyposażone w podstawowe instynkty i odruchy, ułatwiające przeżycie w obcym środowisku, ale nie u wszystkich noworodków są one w tym samym stopniu rozwinięte. Im młodszy wiek płodowy, liczony w tygodniach ciąży (Hbd), tym bardziej są wyrażone zaburzenia adaptacyjne, szczególnie uwidacznia się to w grupie dzieci liczących w chwili porodu mniej niż 28 tygodni wieku płodowego.

Najpoważniejszymi wczesnymi problemami wcześniaków są:

1) ostre zaburzenia oddechowe – niedobór surfaktantu i wiotkość ścian klatki piersiowej prowadzą do powstania zaburzeń w oddychaniu i ostatecznie zespołu błon szklistych (RDS – *respiratory disease syndrome*) [2],

2) krwawienia śródczaszkowe i zmiany niedotleniowo-niedokrwiennie – usposabia do nich duża masa mózgu (stanowiąca nawet do 20% masy ciała) przy słabo wykształconych mechanizmach autoregulacji krążenia mózgowego oraz bardzo cienka błona podstawna, na której spoczywają komórki śródbłonna naczyń mózgowych [1, 3, 5],

3) kardiologiczne – przewód Botalla nie zamyka się, co prowadzi do niedostatecznego zaopatrzenia narządów wewnętrznych w tlen i składniki odżywcze (zmniejszenie przepływu przez tętnicę przednią mózgu sprzyja wystąpieniu leukomalacji, przewodu pokarmowego – martwiczego zapalenia jelit i nerek – krwawienia) oraz przeciążenia krążenia płucnego i lewej komory [1, 5],

4) zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej – niewydolne mechanizmy filtracji kłębkowej i reabsorpcji zwrotnej w nerkach noworodka,

5) niedobory żywieniowe – małe zapasy składników odżywczych, brak rezerw energetycznych, mała aktywność enzymów i niedobór składników soków trawiennych stanowią czynnik sprzyjający zaburzeniom gospodarki węglowodanowej [1, 6],

6) zakażenia – z uwagi na niedojrzałość układów immunologicznych, małą odporność odmatczyną (IgG matczyne przenikają najintensywniej przez łożysko od około 32 do 36 tygodnia ciąży), dzieci te są bardzo podatne na zakażenia,

7) niewydolne układy antyoksydacyjne – stopień ich wydolności jest wprost proporcjonalny do stopnia dojrzałości dziecka, pełne zdolności przeciwutleniające wykazują noworodki urodzone po 32. tygodniu ciąży i /lub z masą ciała > 1500 g [1, 21, 23].

Konsekwencją wieloukładowej niedojrzałości noworodka urodzonego przedwcześnie jest konieczność stosowania intensywnych metod podtrzymujących podstawowe czynności życiowe, m.in. wenty-

lacja mechaniczna, z którą nieodłącznie jest związana tlenoterapia. Tlen jest jednak lekiem toksycznym. Jego toksyczność wynika z formowania wolnych rodników uwalnianych w mechanizmie reperfuzji po niedotlenieniu. Toksyczne działanie wolnych rodników znalazło w neonatologii odbicie w terminie wprowadzonym przez Saugstadt – „choroba wolnych rodników”, do której obecnie zalicza się:

- 1) retinopatię wcześniacza,
- 2) poniedotlenieniowo-niedokrwiennie uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego:
 - krwawienia dokomorowe i okołokomorowe,
 - leukomalację okołokomorową,
- 3) przewlekłą chorobę płuc,
- 4) martwicze zapalenie jelit [1, 7].

Patogeneza

Wolne rodniki to bardzo reaktywne i chemicznie niestabilne cząsteczki lub związki chemiczne, mające jeden wolny, niesparowany elektron, mogący reagować z pojedynczymi atomami lub grupami atomów [8]. Związki te mają bardzo krótki żywot (około 3 s) i wykazują szczególne powinowactwo do błon fosfolipidowych, oddziałując toksycznie zarówno na strukturę komórki, jak i procesy metaboliczne. Największe znaczenie kliniczne przypisuje się metabolitom tlenu:

- O_2^- : – rodnikowi nadtlenkowemu,
- OH° – rodnikowi wodorotlenowemu (hydroksylowemu),
- HO_2^- – rodnikowi wodoronadtlenkowemu,
- O° – tlenowi singletowemu,
- H_2O_2 – nadtlenkowi wodoru, który nie jest rodnikiem, lecz w szczególnych warunkach może stać się źródłem bardzo reaktywnych chemicznie rodników wodorotlenowych [7, 8].

Wszystkie rodniki powstają w wyniku prawidłowych przemian biochemicznych komórki, a ich potencjalnie destrukcyjne działanie jest uzależnione od wydolności systemów antyoksydacyjnych organizmu [7]. Podstawowym źródłem wolnych rodników tlenowych jest mitochondrium z łańcuchem oddechowym, w którym około 4% tlenu ulega niepełnej, jednoelektronowej redukcji, tworząc anion nadtlenkowy. Również inne organella komórkowe, a także środowisko naturalne człowieka mogą stać się źródłem wolnych rodników tlenowych [7–9]. Największe znaczenie w generowaniu wolnych rodników tlenowych przypisuje się:

- 1) układowi hipoksantyna–oksydaza ksantynowa,
- 2) przemianom żelaza i miedzi,
- 3) metabolizmowi kwasu arachidonowego,
- 4) aktywacji tlenowej fagocytozy,
- 5) utlenianiu argininy.

Układ hipoksantyna– –oksydaza ksantynowa

Hipoksantyna – metabolit przemian puryn do kwasu moczowego, jest biomarkerem niedotlenienia. Prawidłowe wartości tego związku w krwi pępowinowej wynoszą 4–8 $\mu\text{mol/l}$, a wzrost jej stężenia stanowi sygnał obecności wolnych rodników tlenowych i tym samym stanu określanego jako „choroba wolnych rodników” [8, 10]. Przemiany w warunkach prawidłowego utleniania (normoksemii) są katalizowane przez dehydrogenazę ksantynową, niepowodującą powstawania wolnych rodników tlenowych. W niedotlenieniu (hipoksemii) natomiast dehydrogenaza przekształca się w oksydazę katalizującą utlenianie hipoksantyny do ksantyny. Glikoliza beztlenowa jest mało wydajnym sposobem zdobywania energii, powoduje wzrost szybkości zużycia ATP i nagromadzenia pośrednich produktów rozpadu ATP, tj. hipoksantyny i ksantyny. W okresie reoksygenacji nagromadzone substancje są przekształcane do kwasu moczowego w obecności oksydazy ksantynowej, co sprzyja wytwarzaniu dużych ilości wolnych rodników tlenowych [7, 8].

Przemiany żelaza i miedzi

Kompleksy białek z jonami metali, np. żelaza – transferyna czy miedzi – ceruloplazmina, mają właściwości antyoksydantów. Jony żelaza i miedzi w obecności substancji redukujących (np. duże stężenia witaminy C) mogą być łatwo z tych kompleksów uwalniane, a wolne, krążące w ustroju jony wchodzą w reakcję z nadtlenkiem wodoru, uwalniając duże ilości wolnych rodników tlenowych [27]. Mechanizm generowania wolnych rodników tlenowych w obecności wolnych jonów żelaza i/lub miedzi odgrywa istotną rolę w patogenezie uszkodzenia nabłonka jelitowego [7, 9, 27].

Metabolizm kwasu arachidonowego

Substancjom powstającym podczas metabolizowania kwasu arachidonowego przypisuje się zasadniczą rolę w uszkodzaniu komórek nerwowych (wielonienasycone kwasy tłuszczowe są szczególnie bogato reprezentowane w tkance nerwowej) [7].

W warunkach niedotlenienia fosfolipaza A uwalnia z fosfolipidów błon komórkowych wielonienasycone kwasy tłuszczowe, m.in. kwas arachidonowy, będący prekursorem prostacyklin, prostaglandyn, leukotrienów i tromboksanu. Ten ostatni obkurcza naczynia, zwiększa adhezję pły-

tek i zmniejsza przepływ mózgowy, działając w tym zakresie synergicznie z wolnymi rodnikami tlenowymi [3, 10, 11].

Metabolizm kwasu arachidonowego przebiega dwutorowo: pod wpływem cyklooksygenazy są tworzone prostacykliny, prostaglandyny i tromboksan, a lipooksygenaza katalizuje jego przemiany do leukotrienów. Na obu szlakach jako produkt uboczny powstaje aktywny metabolit tlenu – rodnik nadtlenkowy. Duże nagromadzenie tego związku w okresie reoksygenacji hamuje syntezę prostacyklin, nasilając syntezę tromboksanu – substancji współdziałającej z wolnymi rodnikami tlenowymi w zakresie nasilenia niedokrwienia i niedotlenienia komórek, zwłaszcza nerwowych [10, 11].

Aktywacja tlenowej fagocytozy

W wyniku aktywacji tlenowej fagocytozy powstają w komórkach żernych wolne rodniki (do najaktywniejszych należą tlen singletowy i rodnik hydroksylowy). Proces ten odgrywa istotną rolę w patomechanizmie zmian komórek śródbłonka jelitowego w przebiegu martwiczego zapalenia jelit (NEC – *enterocolitis necroticans*) [6, 9]. Czynniki katalizującymi powstawanie aktywnych metabolitów tlenu jest interferon γ (IFN- γ) i interleukina 4 (IL-4). Aktywacja oksydazy NADPH katalizuje przeniesienie elektronu z NADPH na tlen cząsteczkowy z powstaniem anionu nadtlenkowego, ulegającego dysmutacji z wytworzeniem H_2O_2 . Nadtlenek wodoru w obecności wolnych jonów żelaza ulega reakcji Fentona i Habera-Weissa, stając się źródłem wolnych rodników [4, 12].

Utlenianie argininy

Końcowym produktem utleniania argininy jest endogenny tlenek azotu, będący małą lipofilną cząsteczką, syntetyzowaną w makrofagach, komórkach śródbłonka naczyniowego i zakończeniach nerwowych. Produktami ubocznymi są wolne rodniki, przede wszystkim wodorotlenowe [4, 7, 12]. Enzymem katalizującym powyższy proces jest syntetaza tlenku azotu (syntetaza NO) występująca w dwóch odmianach: konstytutywnej i indukowanej. W warunkach patologicznych (np. zakażeniach) pod wpływem cytokin (m.in. IFN- γ , IL-4) lub endotoksyn bakteryjnych dochodzi do aktywacji syntetazy NO indukowanej, sprzyjającej między innymi niekontrolowanemu, toksycznemu wzrostowi stężenia NO, nadprodukcji wolnych rodników i wytwarzaniu dużych ilości bardzo toksycznego połączenia tlenku azotu z rodnikiem tlenowym – rodnika ponadtlenoazotynu (ONOO \cdot) [4, 13, 14].

Zmiany morfologiczne wywołane działaniem wolnych rodników

W obrębie błon komórkowych wolne rodniki prowadzą do peroksydacji fosfolipidów i tworzenia nadtlenków lipidowych, rozpadających się na bardzo reaktywne chemicznie aldehydy. Proces ten przebiega autokatalitycznie, obejmując duże obszary, a jego konsekwencją jest przede wszystkim zmiana przepuszczalności błon komórkowych i zaburzenia transportu jonowego, co znajduje swój wyraz w zmianach potencjału błonowego, otwieraniu kanałów wapniowych ATP-zależnych i w zwiększonym napływie wapnia do wnętrza komórki (od tej chwili proces degeneracji staje się nieodwracalny) [10, 15, 23].

W obrębie komórkowych struktur białkowych (receptorów błonowych, białek antygenowych, układów enzymatycznych) wolne rodniki prowadzą do nieodwracalnych zmian w komórkach przez utlenienie grup tiolowych do rodników tiolowych, samorzutnie łączących się w disulfidy, które ulegając dalszemu utlenianiu z powstaniem wewnątrzcząsteczkowych mostków disulfidowych.

Poważnym problemem staje się również oddziaływanie wolnych rodników na kwasy nukleinowe przez hydroksylację zasad, rozłamywanie wiązań międzycząsteczkowych i międzynieciowych, powstawanie miejsc apurynowych i apirimidynowych. Następstwem jest zmiana zapisu DNA i RNA (mutacje genowe, amplifikacje genów, zaburzenia syntezy białek, tłuszczów, węglowodanów) [7].

Układy antyoksydacyjne

Antyoksydant to każda substancja, która w niewielkich stężeniach, porównywalnych ze stężeniami substancji utlenianej, opóźnia lub zapobiega utlenieniu substratu przez:

- zapobieganie powstawaniu wolnych rodników (hamowanie reakcji lub blokowanie związków, które są ich generatorami),
- eliminowanie powstałych w komórce wolnych rodników,
- naprawę uszkodzeń [7, 9].

Antyoksydanty są różnie klasyfikowane: jako enzymatyczne i nieenzymatyczne, rozpuszczalne w wodzie i tłuszczach, endogenne i egzogenne, drobnocząsteczkowe i wielkocząsteczkowe [7]. Do antyoksydantów enzymatycznych należą:

- dysmutaza nadtlenkowa (SOD), odpowiedzialna za unieczynnianie rodników nadtlenkowych, nasila aktywność biologiczną endogennego

NO. Do prawidłowego funkcjonowania wymaga jonów manganu, cynku i miedzi;

- katalaza katalizuje reakcję dysproporcjonowania nadtlenku wodoru:



- peroksydaza glutationu katalizująca rozkład nadtlenku wodoru, występuje w dwóch formach o nieco odmiennych właściwościach:

- z selenem rozkłada nadtlenek wodoru i wodorotlenki lipidowe do stabilnych hydroksykwasów tłuszczowych,

- selenoniezależna rozkłada tylko nadtlenki lipidowe [7].

Grupę antyoksydantów nieenzymatycznych tworzą:

- witamina A, β -karoten związek rozpuszczalny w tłuszczach, stabilizujący warstwy lipidowe błon komórkowych, hamujący aktywność lipooksygenazy, usuwa rodniki nadtlenkowe i ten singletowy [7];

- witamina C, wytwarzana w tkankach jako kwas askorbinowy, łatwo ulega reakcjom oksy-reduks, dzięki czemu jest bardzo wydajnym „zmiataczem” wolnych rodników, bierze udział w redukcji rodników tokoferolowych do α -tokoferoli, przyczyniając się do utrzymania ich puli [9, 14];

- witamina E, zmiatacz wolnych rodników, działający synergicznie z glutationem i askorbinianem [8, 9];

- glutation (GSH), związek endogeny. Stosunek formy utlenionej tego związku do formy zredukowanej stanowi miarę potencjału oksydoredukcyjnego komórki. W obecności wolnych jonów żelaza i miedzi nasila peroksydację lipidów (u wcześniaka nie ma to większego znaczenia). Jego działanie staje się istotne w zatruciu tymi metalami [14];

- kwas moczowy – końcowy metabolit puryn, ma zdolność wychwytywania rodników hydroksyloowych, tlenu singletowego i nadtlenków lipidowych oraz tworzenia stabilnych kompleksów z jonami żelaza i miedzi, co ogranicza procesy rodnikogenezy [7, 13];

- metaloproteiny, wolne jony żelaza i miedzi w obecności czynników redukujących zwiększają peroksydację lipidów i uszkadzają DNA. Związane w kompleksach białkowych (ceruloplazmina, transferyna) tracą właściwości peroksydacyjne [9, 27];

- pentoksyfilina, lek stosowany w klinice noworodka, którego działanie przeciwutleniające polega głównie na ograniczeniu wytwarzania wolnych rodników tlenowych przez:

- eliminację wolnych jonów żelaza,
- ograniczenie konwersji dehydrogenazy ksantynowej do oksydazy ksantynowej,
- podwyższenie stężenia 2,3-DPG w erytrocytach noworodka,

– ułatwianie oddawania tlenu z oksyhemoglobiny do tkanek.

Dwa ostatnie mechanizmy działania mają szczególne znaczenie w schorzeniach, w których główną przyczyną uszkodzenia tkanek jest niedotlenienie [8, 13, 16].

Do leków, będących antyoksydantami należą m.in.: allopurinol – inhibitor oksydazy ksantynowej, deferoksamina – związek tworzący chelaty z wolnymi jonami żelaza, mannitol – wymiatacz wolnych rodników lub leki blokujące kanały wapniowe. Leki te nie są jednak stosowane w leczeniu choroby wolnych rodników u noworodka [5, 7, 9, 15].

Jednostki chorobowe

Retinopatia wcześniacza

Retinopatia wcześniacza (ROP – *retinopathy of prematurity*), opisana po raz pierwszy w 1943 r. przez bostońskiego okulistę Tery'ego jako zwłóknienie pozasoczewkowe, jest najczęstszą przyczyną ślepoty i niedowidzenia małych dzieci w Polsce [17].

ROP jest schorzeniem wazoproliferacyjnym siatkówki, u którego podłoża leży selektywnie uszkadzające działanie wolnych rodników tlenowych na śródbłonek niedojrzałych naczyń siatkówki, będących punktem wyjścia zmian proliferacyjno-włóknistych (ryc. 1). Patogeneza retinopatii jest ściśle związana z rozwojem unaczynienia siatkówki, które rozpoczyna się około 16. tygodnia ciąży wnikaniem naczyń krwionośnych od strony nerwu wzrokowego ku obwodowi, a kończy około 40. tygodnia ciąży [17].

Najbardziej narażone na ROP są noworodki urodzone przed 32. tygodniem ciąży i/lub z urodzeniową masą ciała < 1500 g, gdyż wolne rodniki mogą gromadzić się nawet przy prawidłowym ciśnieniu parcjalnym tlenu (pO_2) we krwi, a tlen nie jest jedynym czynnikiem etiologicznym (tab. 1) i neonatolog ma niewielki wpływ na zapobieżenie rozwojowi schorzenia. U dzieci urodzonych natomiast po 32. tygodniu ciąży i/lub z urodzeniową masą ciała > 1500 g, z wydolnymi systemami antyoksydacyjnymi nieprawidłowo prowadzona tlenoterapia stanowi główną przyczynę rozwoju schorzenia i w tych przypadkach rola neonatologa jest niepodważalna [13].



Ryc. 1. Uproszczony opis powstawania zmian w retinopatii wcześniaczej (ROP)

Fig. 1. Simplified description of the change formation in retinopathy of prematurity

Tabela 1. Czynniki nasilające tworzenie rodników i/lub obniżające zdolności przeciwutleniające organizmu wcześniaka**Table 1.** The intensifying factors the creating the radicals and/or the reducing abilities antioxidant of premature infant [5, 10, 11, 13, 18, 19, 24]

Patologia ciąży (ciąża mnoga, nieprawidłowe położenie płodu, rzucawka, krwawienia wewnątrzmaciczne)
Patologia porodu (przedłużający się poród, poród powikłany – kleszcze, pomoc ręczna itp.)
Mąła masa urodzeniowa (< 1500 g) i wiek ciążowy (< 32. tygodnia ciąży)
Niedotlenienie i zamartwica okołoporodowa
Okres tlenoterapii i nadmiernego utlenowania (hiperoksemii), epizody niedotlenienia
Hiperkapnia (bardzo istotna u dzieci z masą ciała < 1000 g)
Choroby infekcyjne, zwłaszcza posocznice Gram-ujemne
Reakcje fotochemiczne, nadmierne oświetlenie pomieszczenia, fototerapia (toksyczne działanie światła polega na uszkodzeniu fotoreceptorów warstwy barwnikowej siatkówki, zmniejsza się „spożycie” tlenu i dochodzi do jej uszkodzenia, mimo braku tlenoterapii)
Transfuzje krwi (dochodzi do mechanicznego uszkodzenia związanego z przetoczeniem krwi osoby dorosłej, która zawiera więcej tlenu i tym samym w naczyniach siatkówki noworodka jest więcej tlenu i jego metabolitów)
Choroby matki (choroby serca i nerek, cukrzyca, nikotynizm)
Uraz okołoporodowy
Choroba błon szklistych (RDS), nawracające bezdechy i inne zaburzenia oddechowe
Wady sercowo-płucne noworodka (szczególnie przetrwały przewód tętniczy – PDA)
Zwiększenie lub zmniejszenie przepływu mózgowego
Hiperwolemlia
Niedobór wolnych kwasów tłuszczowych w diecie matki i noworodka (w Polsce mieszanki nie są wzbogacane w wolne kwasy tłuszczowe FTA)
Przedłużone żywienie parenteralne
Hiperwolemlia

Nie ma obecnie skutecznego sposobu przeciwdziałania rozwojowi ROP. Nadzieje wiązano z podawaniem witaminy E, jednak Amerykańska Akademia Pediatria nie zaleca jej rutynowego stosowania u wcześniaków ze względu na możliwe działanie toksyczne (wzrasta liczba powikłań w postaci krwawień śródczaszkowych). U niedojrzałych wcześniaków z masą ciała poniżej 1000 g witamina E nie jest przenoszona z krwi do naczyń gębowych siatkówki, gdyż u tych dzieci brak jest białka transportującego α -tokoferol. Próbuje się także podawać witaminę C oraz selen w celu zapobieżenia rozwojowi ROP [7, 17].

Dotychczas najskuteczniejsze wydaje się zachowanie podstawowych środków ostrożności, tzn. monitorowanie stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej czy inkubatorze, ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi noworodka, a także ustalenie ścisłych wskazań do tlenoterapii. Zgodnie z wytycznymi Komisji do Spraw Retinopatii Wcześniaków Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, Krajowego Zespołu Specjalistów w dziedzinie Pediatrii i Medycyny Szkolnej z dnia 15.12.1998 r. oraz Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 10 lipca 2003 r. w sprawie zakresu świadczeń zdrowotnych, a zwłaszcza badań przesiewowych oraz okresów, w których te badania są realizowane,

wprowadzono obowiązek badania okulistycznego w 3. tygodniu życia dla wszystkich niemowląt urodzonych przed 36. tygodniem ciąży z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu oraz wymagających intensywnej tlenoterapii i fototerapii [17, 24]. Obowiązek badania tych dzieci powoduje zwiększenie wykrywalności wczesnych stadiów ROP i tym samym zmniejszenie liczby dzieci niedowidzących i niewidomych z powodu retinopatii wcześniaczej.

Zmiany niedotlenieniowo-niedokrwiennie ośrodkowego układu nerwowego

U dziecka po przebytych ostrym niedotlenieniu nie stwierdza się na ogół odległych następstw neurologicznych [22]. Niedotlenienie przewlekłe natomiast powoduje uszkodzenie komórek nerwowych. Następstwa w postaci opóźnienia rozwoju psychoruchowego, napadów drgawkowych czy mózgowego porażenia dziecięcego pojawiają się nierzadko w kilka miesięcy lub kilka lat od epizodu niedotlenienia. Szacunkowo przyjmuje

się, że różnorodne zaburzenia neurologiczne występują u około 10% dzieci w wieku szkolnym [9, 11, 19, 21].

Etiologia zmian niedotlenieniowo-niedokrwienych ośrodkowego układu nerwowego jest złożona. Dużą rolę odgrywają czynniki oddziałujące w czasie ciąży, przed i po porodzie (tab. 1) oraz:

- pierwotne i wtórne zaburzenia w układzie krzepnięcia,
- podawanie dużych dawek witaminy E wcześniakom (dyskusyjne, zwłaszcza ma usposabiać do krwawień dokomorowych),
- wentylacja mechaniczna i jej powikłania, np. odma opłucnowa,
- hiperbilirubinemia [5, 11, 19].

W patogenezie uszkodzenia komórek nerwowych biorą udział: metabolizm kwasu arachidonowego, układ hipoksantyna–oksydaza ksantynowa, jony wapnia, aminokwasy pobudzające [21, 22].

Konsekwencją niedotlenienia jest skurcz naczyń obwodowych, centralizacja krążenia, zmniejszenie pO_2 i narastanie kwasicy. Początkowo wzrasta przepływ mózgowy, u wcześniaka jednak mechanizmy autoregulacyjne nie są jeszcze w pełni wykształcone i po około 4 min wyczerpują się, dochodzi do niedotlenienia (ryc. 2) [3, 10, 11]. Niedobór tlenu sprzyja przestawieniu glikolizy na szlak mało wydajnego, beztlenowego zdobywania energii (powstają tylko 2 cząsteczki ATP zamiast 30), którego następstwem jest m.in. zmniejszenie zapasów energetycznych komórki, rozregulowanie pompy sodowo-potasowej, zmiana potencjału błonowego oraz równowagi jonowej w komórce – napływa Na^+ (odpowiada za obrzęk komórki) i Ca^{2+} (odpowiada za śmierć komórki). Napływ wapnia aktywuje fosfolipazę A i pośrednio kaskadę kwasu arachidonowego oraz wydzielanie tzw. neuroprzekazników, pobudzających ośrodkowy układ nerwowy (kwas glutaminowy), co wzmacnia depolaryzację błon komórkowych ośrodkowego układu nerwowego oraz dalszy niekontrolowany napływ jonów sodu i wapnia do komórki. Śmierć neuronu następuje w ciągu kilku minut bądź kilku godzin [5, 10, 15, 21, 22].

Krwawienia dokomorowe i okołokomorowe

Krwawienia śródczaszkowe u wcześniaków umiejscawiają się w okołokomorowej, galaretowatej macierzy podwyściółkowej, gdzie znajdują się niedojrzałe naczynia krwionośne [22]. Krwawienia dokomorowe (IVH – *intraventricular haemorrhage*) dotyczą głównie dzieci urodzonych przed 30. tygodniem ciąży i/lub z masą ciała poniżej 1000 g (80–90% przypadków), są obarczone dużą śmiertelnością i często przyczyniają się do

opóźnienia rozwoju psychomotorycznego. Nierzadko współistnieją z leukomalacją okołokomorową, a częstym powikłaniem, zwłaszcza u dzieci z IVH i towarzyszącym ostrym poszerzeniem komór, jest wodogłowie pokrwotoczne [19]. IVH bardzo rzadko objawia się po porodzie, najczęściej pojawia się między 1. a 3. dniem życia dziecka w postaci nagłego pogorszenia ogólnego stanu. Przechciamięzkowe badanie ultrasonograficzne wykonane w pierwszych godzinach (w 12., 24., 72. godzinie życia) pokazuje ewolucję zmian (od początkowych cech obrzęku mózgu przez zwężenie układu komorowego, podwyższenie echogeniczności tkanki mózgowej aż do IVH i porencefali). Ze względu jednak na nieswoistość objawów, w celu wczesnego wykrycia IVH, zaleca się rutynowe wykonanie ultrasonografii przechciamięzkowej między 3–5 dniem życia i w 2. tygodniu u wszystkich wcześniaków, zwłaszcza z urodzeniową masą ciała < 2000 g [10, 15, 23].

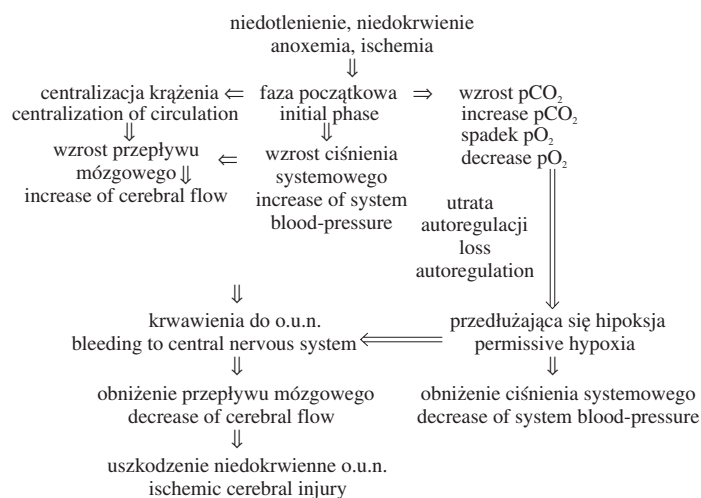
Leukomalacja okołokomorowa

Leukomalacja okołokomorowa (PVL – *periventricular leukomalacia*) jest definiowana jako martwica substancji białej okolicy komór bocznych. W jej obrębie przebiega wiele ważnych szlaków nerwowych – włókna kojarzeniowe, drogi piramidowe, promienistość wzrokowa i promienistość słuchowa [21, 22]. PVL najczęściej dotyka dzieci urodzone przedwcześnie, zwłaszcza przed 32. tygodniem ciąży i/lub z masą ciała < 1500 g [11, 19, 20].

Ze względu na mało rozwinięte unaczynienie tętnicze obszaru komór bocznych, zmiany malacyjne substancji białej u wcześniaków są bardzo rozległe, obejmują okolicę czołową, ciemieniową i potyliczną [1, 22]. Rokowanie pogarsza współwystępowanie z IVH. PVL jest obarczone mniejszą śmiertelnością niż IVH, ale następstwa neurologiczne są równie poważne. Najczęściej spotykanym powikłaniem neurologicznym jest mózgowe porażenie dziecięce w postaci diplegii [11, 19]. Czynnikiem utrudniającym wczesne rozpoznanie leukomalacji okołokomorowej jest brak swoistych objawów klinicznych i późne (około 3 tygodnie po urodzeniu) uwidocznienie zmian w obrazie ultrasonograficznym [20].

Przewlekła choroba płuc

Przewlekła choroba płuc (CLD – *chronic lung disease*), występująca u około 10–30% noworodków wymagających sztucznej wentylacji, jest definiowana jako konieczność stosowania zwiększonych stężeń tlenu po 28. dniu życia. Po raz pierw-



Ryc. 2. Uproszczony schemat powstawania zmian w ośrodkowym układzie nerwowym wskutek niedotlenienia

Fig. 2. Simplified diagram of the changes formation in central nervous system as a result of anoxemia

szy została opisana jako dysplazja oskrzelowo-płucna w 1967 r. przez Northway et al. [2, 20]. Etiologia CLD jest wieloczynnikowa (tab. 1), wśród najważniejszych wymienia się:

- uraz mechaniczny (barotrauma),
- wysoki szczyt ciśnienia wdechowego,
- zakażenia (szczególnie zakażenia płuc szczepem *Ureaplasma urealyticum*),
- zaburzenia wytwarzania fibronektyny – cytokinazy płucnej,
- niskie ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla ($p\text{CO}_2$) w 48. godzinie życia,
- wzrost oporu dróg oddechowych w pierwszym tygodniu życia [2].

Mechanizmy prowadzące do uszkodzenia tkanki płucnej nie są dokładnie poznane. W piśmiennictwie przeważa pogląd, że reakcje zapalne, umiejscowione w drogach oddechowych i tkance śródmiąższowej, poprzedzają rozwój CLD. W naciekach zapalnych dominują neutrofile i makrofagi, które uwalniając proteazy (elastazy, kolagenazy) i podwyższając stężenie czynników lipidowych (leukotrienów, prostacyklin, interleukin), przyczyniają się zarówno pośrednio do uszkodzenia tkanki płucnej (generując wolne rodniki tlenowe), jak i bezpośrednio – zwiększając przepuszczalność naczyń płucnych, czego następstwem jest:

- pogrubienie znacznego stopnia błony wyścielającej pęcherzyki płucne,
- zanik pneumocytów I rzędu,
- rozrost pneumocytów II rzędu,
- zanik surfaktantu,
- rozległa oskrzelowo-oskrzelikowa hiperplazja.

Leczenie CLD jest objawowe. Opiera się na stosowaniu bronchodilatatorów, leków moczopędnych, leczeniu zakażeń, stosowaniu wspomaganie oddechowego w postaci ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP – *continuous positive airway pressure*), steroidów oraz na szeroko rozumianej profilaktyce [2, 14, 18, 26].

Warto zaznaczyć, że według wielośrodkowych badań przeprowadzonych na wcześniakach o masie ciała < 1000 g, dotyczących odległych neurologicznych skutków stosowania steroidów (deksametazonu), notowano częstsze wystąpienie zaburzeń rozwoju neurologicznego (zwiększenie względnego ryzyka wystąpienia mózgowego porażenia dziecięcego do 3. roku życia). Amerykańska Akademia Pediatryczna nie zaleca rutynowego stosowania steroidów w profilaktyce CLD, zalecając ich podaż w szczególnych przypadkach [25, 26].

Martwicze zapalenie jelit

Obecnie martwicze zapalenie jelit (NEC – *enterocolitis necroticans*), opisane po raz pierwszy w XIX w., w związku z postępami intensywnej terapii noworodka i z większą przeżywalnością dzieci urodzonych przedwcześnie, wzbudza żywe zainteresowanie neonatologów [6]. NEC definiuje się jako zespół objawów klinicznych związanych z wystąpieniem zmian niedokrwienno-martwiczych jelita cienkiego, a często i grubego, o nieznanym etiologii, obarczone dużą śmiertelnością (u wcześniaków o masie ciała < 1000 g sięgającą nawet 80%). Schorzenie dotyczy głównie dzieci urodzonych przed 34 Hbd i/lub z urodzeniową masą ciała < 1500 g [6]. Postuluje się istnienie wielu czynników etiologicznych (tab. 1), lecz za najważniejsze uważa się zmiany niedokrwienno-niedotlenieniowe z następowym namnażaniem beztlenowych bakterii jelitowych, głównie z rodzaju *Clostridium*, powodujące lawinowy wzrost liczby wolnych rodników tlenowych i obniżenie stężenia substancji antyoksydacyjnych (głównie zmniejszenie aktywności peroksydazy GSH i SOD), co doprowadza do szybkiego przekroczenia wydolności systemów przeciwutleniających wcześniaka [5, 7]. W warunkach niedotlenienia

następuje centralizacja krążenia, zmniejszenie przepływu przez tętnicę krezkową i naczynia włosowate jelit, prowadząc do zmian troficznych (martwicy i owrzodzenia), najszybciej obserwowanych w kosmkach jelitowych. Uszkodzone kosmki przestają stanowić barierę dla flory jelitowej, stają się wrotami zakażenia wstępującego od światła jelita. Endotoksyny bakteryjne są dodatkowym czynnikiem bezpośrednio uszkadzającym komórki śródbłonna i aktywującym makrofagi, a pośrednio metabolizm kwasu arachidonowego, gromadząc duże ilości wolnych rodników tlenowych. W komórkach śródbłonna ponadto w wyniku niedotlenienia dochodzi do aktywacji układu hipoksantyna–oksydaza ksantynowa, będącego kolejnym źródłem wolnych rodników. Aktywne metabolity tlenu doprowadzają do poszerzenia tętniczek mikrokrążenia, zwiększenia przepuszczalności naczyń i bezpośredniego uszkodzenia bogatych w lipidy błon komórkowych komórek śródbłonna. Równie ważną rolę w opisywanych procesach odgrywają jony żelaza i miedzi [7].

O udziale rodników w etiologii NEC wydają się świadczyć badania McCord, w których u kotów poddanych niedotlenieniu obserwowano w nabłonku jelitowym zmiany odpowiadające zmianom NEC u noworodków. Zmiany te ustępowały po podaniu SOD, a podanie steroidów lub leków przeciwhistaminowych nie przynosiło oczekiwanych rezultatów [6, 17, 19].

Podsumowanie

Uszkadzające działanie wolnych rodników przejawia się głównie w obrębie nabłonka naczyń siatkówki, naczyń mózgu, nabłonka płucnego i w mniejszym stopniu przewodu pokarmowego, stąd „chorobą wolnych rodników” u noworodków określa się:

- 1) retinopatię wcześniacza,

2) poniedotleniowe uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego:

- krwawienia dokomorowe i okołokomorowe,
- leukomalację okołokomorową,

3) przewlekłą chorobę płuc,

4) martwicze zapalenie jelit [7, 9, 13].

Każda z wyżej wymienionych chorób nie stanowi w swojej istocie odrębnej jednostki nozologicznej, ale jest jednym z objawów wspólnej choroby wcześniaków, zwanej „chorobą wolnych rodników”, powodowanej przez wiele czynników etiologicznych, wśród których na pierwsze miejsce wysuwa się toksyczne działanie metabolitów tlenu [13].

Tlenoterapia jest podstawową metodą stosowaną w leczeniu dzieci przedwcześnie urodzonych. Jej powikłania są biologiczną konsekwencją wieloukładowej niedojrzałości wcześniaka, którego systemy antyoksydacyjne nie chronią przed potencjalnie destrukcyjnym oddziaływaniem wolnych rodników.

Obecnie nie ma skutecznego sposobu leczenia, dającego zastosować się w praktyce, pozostaje tylko szeroko rozumiana profilaktyka rozpoczynająca się jeszcze w okresie prenatalnym. Wśród najważniejszych działań profilaktycznych należy wymienić:

- eliminację ekspozycji na promieniowanie,
- eliminację ekspozycji na czynniki nasilające ce rodnikogenezę,
- eliminację ekspozycji na czynniki osłabiające zdolności antyoksydacyjne organizmu,
- profilaktykę wcześniactwa i patologii ciąży,
- eliminację zakażeń,
- monitorowanie zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej i elektrolitowej,
- monitorowanie prężności tlenu we krwi,
- monitorowanie stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej,
- ścisłe ustalenie i przestrzeganie wskazań do tlenoterapii.

Piśmiennictwo

- [1] **Kowalewska-Kantecka B:** Dziecko z masą urodzeniową ≤ 1000 g problemem XXI wieku. *Nowa Medycyna Pediatrya* II 1995, 12, 10–12.
- [2] **Bartmann P, Groneck P, Kowalewski S:** Diagnostik und Therapie der Bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener. *Neonatalogie und Pädiatrische Intensivmedizin AWMF-Leitlinien-Register* 2003, 024/014.
- [3] **Bardin C:** Niedotlenienie okołoporodowe: uszkodzenie wielonarządowe. *Klin Pediatr* 1997, 5, 2, 76–81.
- [4] **Nowak S:** Tlenek azotu w terapii noworodka, *Klinika Pediatryczna* 1997, 5, 2, 96–99.
- [5] **Lauterbach R:** Zaburzenia mikrokrążenia w wybranych stanach chorobowych u noworodka, *II Krakowskie Sympozjum Medycyny Perinatalnej*, Kraków 1998, 212–219.
- [6] **Klimanek-Sygnat M, Bułhak-Guz H:** Leczenie obumierającego zapalenia jelit – doświadczenia własne. *Nowa Pediatrya* 2000, 3 (20), <http://www.nowapediatrya.com.pl>
- [7] **Laskowska-Kmita T:** Wolne rodniki tlenowe i obrona przeciwutleniająca, *Med Wieku Rozw* 1997, I, 1, 43–54.
- [8] **Keller M:** Endotheliale Superoxidationen-Bildung: Rolle der NAD(P)H-Oxidase und ihre Modulation durch das Membranpotential. *Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizinischen an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München* 2002.
- [9] **Jendryczko A, Drożdż M:** Żelazo i substancje przeciwutleniające w surowicy krwi a zaburzenia rodników tlenowych u wcześniaków. *Pediatr Pol* 1991, 66, 110–113.

- [10] **Jóźwiak M, Klubowicz Z:** Mechanizmy hipoksyczo-ischemiczne uszkodzenia OUN u płodu i noworodka. *Med Wieku Rozw* 1997, 1, 1, 55–68.
- [11] **Plessis D, Johnston M:** Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. Cellular mechanism and potential strategies for neuroprotection. *Clin Perinatol* 1997, 24, 627–654.
- [12] Mechanizmy zabijania drobnoustrojów przez komórki żerne. W: *Immunologia*. Red. Jakóbisiak M, Warszawa 1993, 178–180.
- [13] **Proust EM:** Główne przyczyny ślepoty i pogorszenia widzenia u dzieci oraz możliwość zapobiegania im i leczenia. *Pediatrics po Dyplomie* 2000, 4/5, 5–12.
- [14] **Wróblewska-Seniuk K, Szczapa J, Kawczyńska N, Szymańska K, Szymańska D, Gadzinowski J:** Chronic lung disease of newborns – the incidence and the risk factors according to the criteria of diagnosis. *Arch Perinatol Med* 2002, 8 (2), 36–39.
- [15] **Rezaie P, Dean A:** Periventricular leukomalacia, inflammation and white mater lesions within the developing nervous system. *Neuropathology* 2002, 22 (3), 106–112.
- [16] **Lauterbach R:** Pentoksyfilina w leczeniu posocznicy u noworodka. *Klin Pediatr* 1995, 3, 2, 51–55.
- [17] **Muszyńska A, Nadaj A:** Retinopatia wcześniacza. *Nowa Pediatrya* 2001, 2 (25), <http://www.nowapediatrya.com.pl>
- [18] **Bancalarei E:** Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol* 2001, 18, 1–5.
- [19] **Rajtar-Leontiew Z, Lipska E:** Krwotoki śródczaszkowe u noworodków. *Nowa Pediatrya* 2000, 1 (18), <http://www.nowapediatrya.com.pl>
- [20] **Zach T, Brown JC:** Periventricular leukomalacia. 2003, <http://www.emedicine.com/ped/topic1773.htm>
- [21] **Segerer H, Staudt F, Jorch G:** Hypoxie – Ischämie unter der Geburt. *Monatschr. Kinderheilkd* 1999, 147, 855–865.
- [22] **Berger R, Garnier Y, Jensen A:** Perinatale Neuroprotektion. Ist eine Senkung hypoxisch – ischämischer Hirnschäden möglich? *Deutsches Ärzteblatt* 2001, 17 (98), A1124–1128.
- [23] **Jorch G, Schulte FJ, von Guericke O:** Die Folgen der perinatalen Asphyxie. *Gynäkologe* 1998, 31, 690–696.
- [24] *Dz.U.* Nr 139, poz. 1337, 10 lipca 2003: <http://www.abc.com.pl>
- [25] American Academy of Pediatrics, Canadian Pediatrics Society: Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002, 109, 330–333.
- [26] **Shah PS:** Current perspectives on the prevention and management of chronic lung disease in preterm infants. *Paediatrics Drugs* 2003, 5 (7), 463–480.
- [27] **Lönnerdal B, Kelleher SL, Lien ER:** Extent of thermal processing of infant formula affects copper status in infant rhesus monkeys. *Am J Clin Nutr* 2001, 73, 5, 914–919.

Adres do korespondencji:

Marian Gryboś
I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa AM
ul. T. Chałubińskiego 3
50-369 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.05.2004 r.

Po recenzji: 5.10.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 15.11.2004 r.

Received: 19.05.2004

Revised: 5.10.2004

Accepted: 15.11.2004