

А.Б. Пальчик

Нейропротекция при гипоксически-ишемической энцефалопатии

Кафедра психоневрологии ФП и ДПО СПбГПМУ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.5(77):130-136

Определение

Неонатальная энцефалопатия (НЭ) представляет собой клинический (но не этиологически детерминированный) термин, описывающий угнетение сознания новорожденного на момент обследования. НЭ — это клинический синдром, включающий изменение уровня сознания, рефлексов, мышечного тонуса и двигательной активности, судороги, нарушения регуляции дыхания и пищеварения (ВОЗ, 2012).

Определение

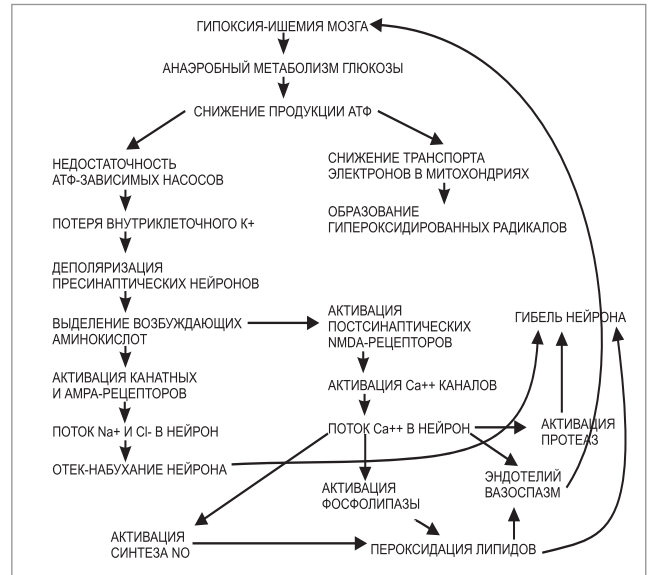
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) — термин, описывающий энцефалопатию согласно приведенному выше определению, если доказано, что механизм поражения имеет гипоксическую и/или ишемическую природу (ВОЗ, 2012).

Определение

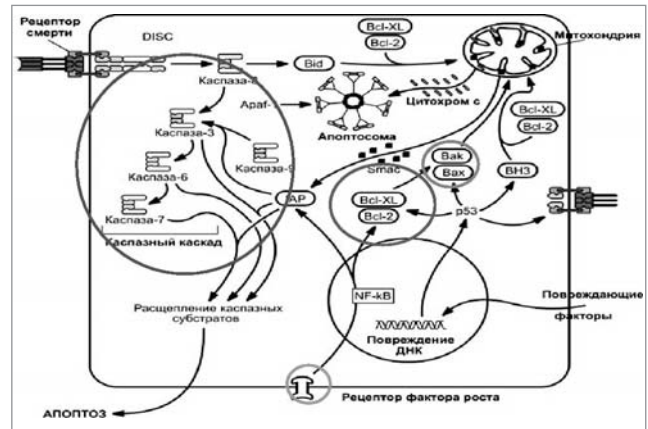
- Нейропротекция — это относительное предохранение структуры и/или функции нервной системы.

(Casson R.J. et al. «Translational neuroprotection research in glaucoma: a review of definitions and principles». Clin. Experiment. Ophthalmol. 2012 — 40 (4): 350–7).

- Нейропротекция — это система мер, направленная на защиту мозга в целом и его элементов (нейронов, нейроглии, их рецепторов, каналов, сайтов и т.д.) от повреждающих нервную систему факторов (свободных радикалов, ионов Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, возбуждающих аминокислот, факторов воспаления, нейромедиаторов, нейропептидов и других факторов) (собственное определение)

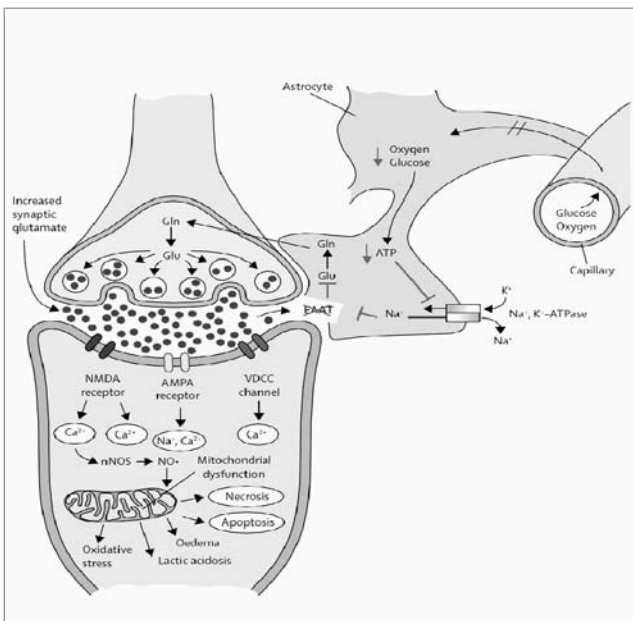


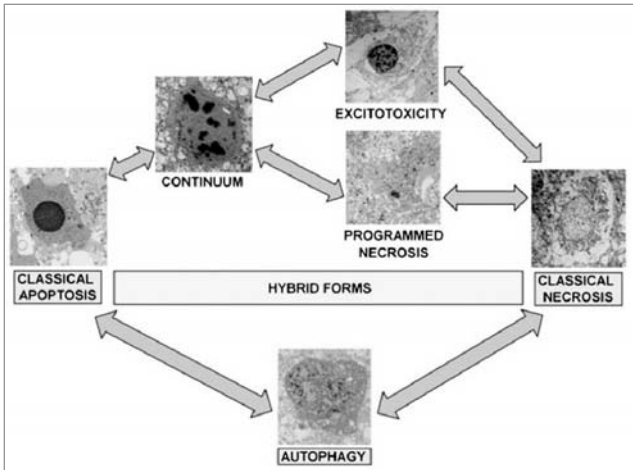
Механизм развития апоптоза



Сравнительная характеристика некроза и апоптоза (J.J.Volpe, 2001)

Характеристика	Некроз	Апоптоз
Морфология	Отек клетки, фрагментация мембран, воспалительный ответ	Сморщивание клетки, сохранность мембран, отсутствие воспаления
Фрагментация ДНК	Неспецифическая	Специфическая
Внутриклеточный Ca ²⁺	Раннее накопление	Отсутствие накопления
Вовлечение «суицидных» генов (ced3, bax, bad, JNK, p38)	Не требуется	Требуется
Синтез белка	Не требуется	Требуется
Временные характеристики	Минуты и часы	Часы и дни





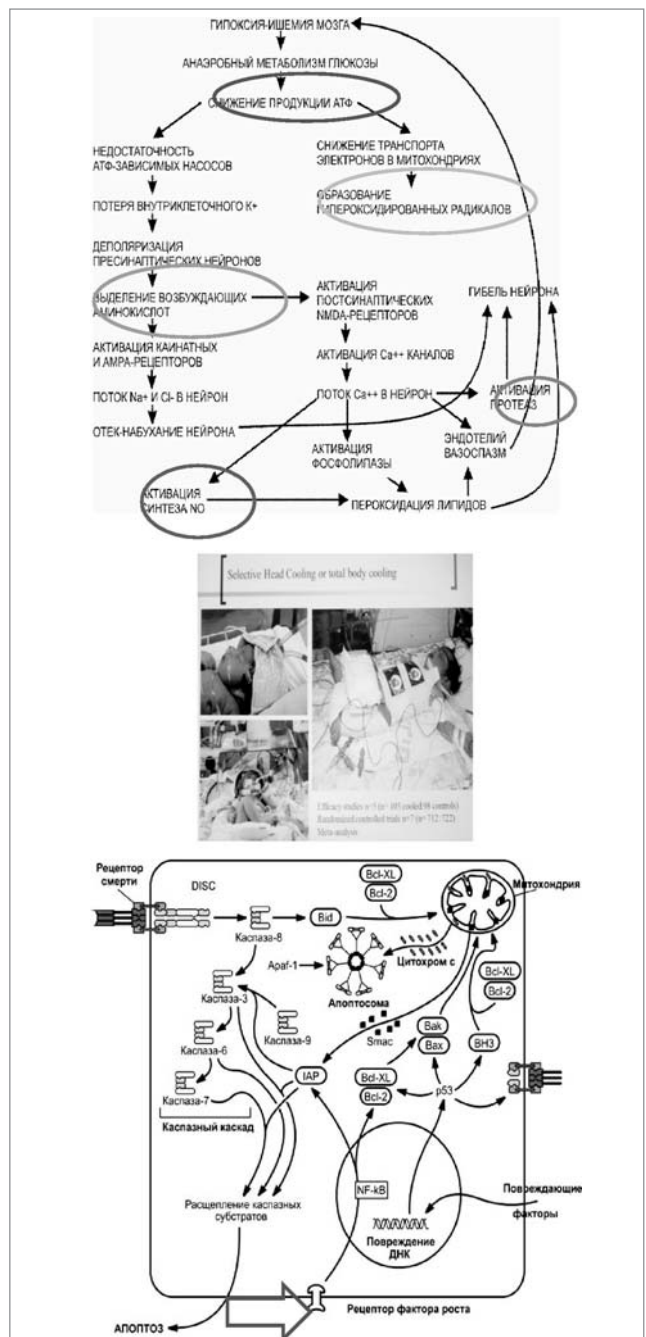
Контроль объема жидкости в ликворных путях

1. Торможение выработки ЦСЖ
 - гипотермия
 - кортикостероиды
 - ацетазоламид
2. Отток ЦСЖ
 - катетеризация/шунтирование

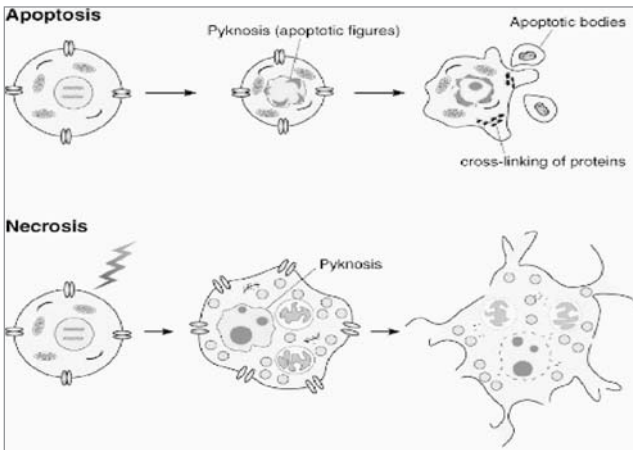
Контроль объема мозга

1. Осмотерапия:
 - маннитол;
 - глицерол.
2. Усиление активного транспорта:
 - фуросемид;
 - альдостерон (вывод Na и Cl из нейрона).
3. Стабилизация мембран (нейропротекция).

Гипотермия



Сравнительная картина некроза и апоптоза

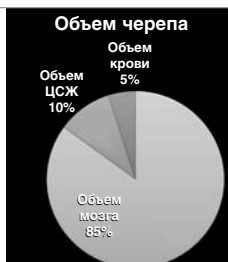


Принципы лечения

1. Лечение гипоксии.
2. Лечение гипоксического отека мозга.
3. Лечение судорог.
4. Нейропротекция.
5. Лечение синдромных последствий гипоксического поражения мозга.

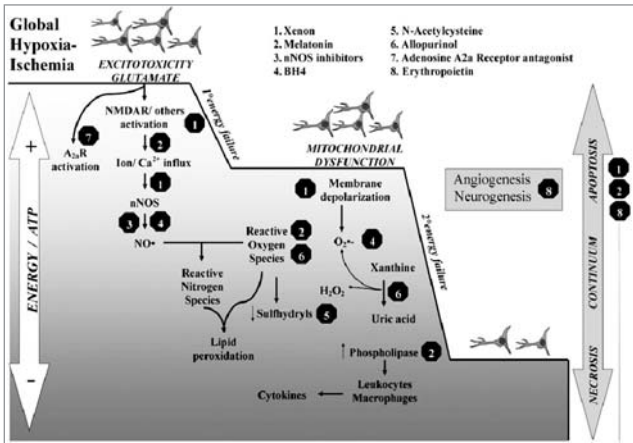
Лечение гипоксического отека мозга

Концепция Монрое-Kелли:
 $V_{\text{череп}} = V_{\text{крови в черепе}} + V_{\text{ЦСЖ}} + V_{\text{мозга}} + V_{\text{объемного процесса}}$



Контроль церебральной перфузии

1. Контроль артериального притока:
 - вентиляция;
 - в ряде случаев при повышении системного давления ганглиоблокаторы;
2. Контроль капиллярного кровотока и интенсивности метаболизма:
 - гипотермия;
 - барбитураты;
3. Контроль венозного оттока:
 - ИВЛ с положительным давлением на выдохе;
 - панкурониум.



Аллопуринол (разрешен FDA)

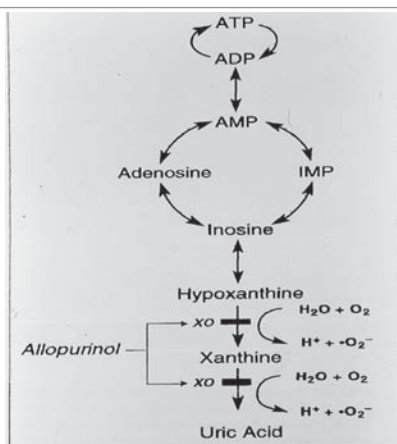
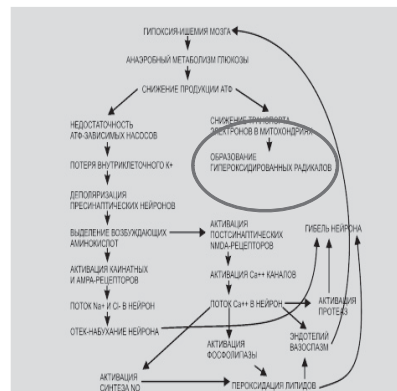
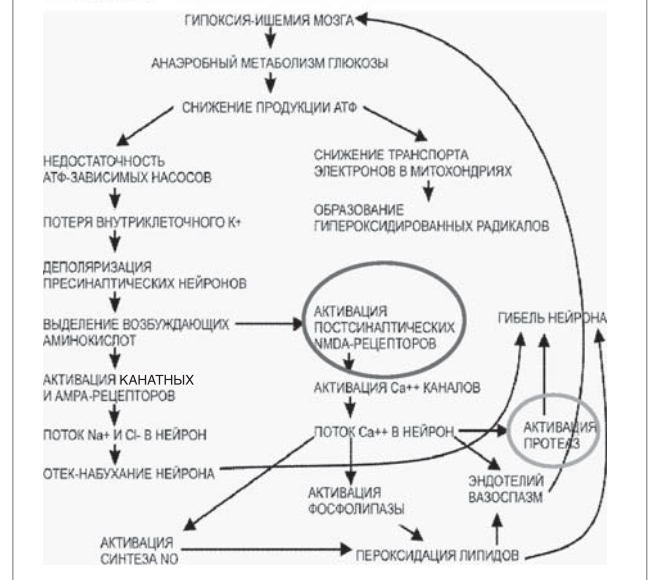
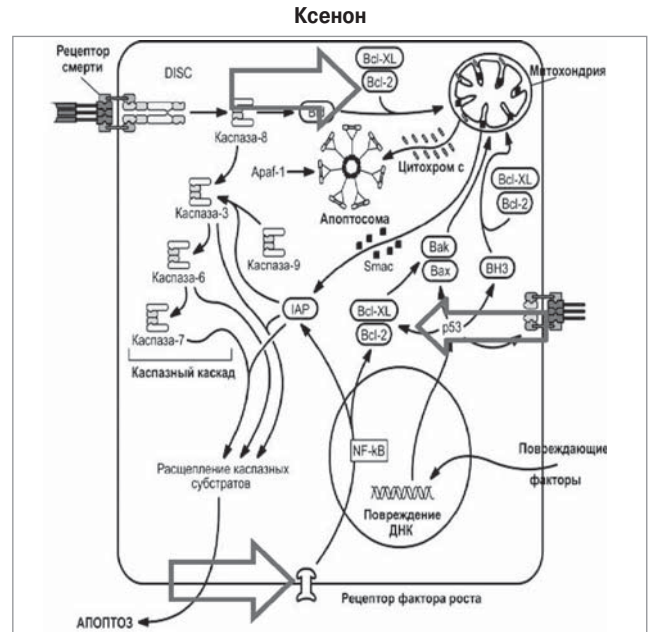


Figure 3. Purine metabolism and the generation of oxygen free radicals via the xanthine oxidase pathway, with inhibition by allopurinol/ XO=xanthine oxidase, O₂⁻ = superoxide radical



Лечение Аллопуринолом гипоксии у новорожденных (F. van Bel et al., 1998)

	A	K
Погибли	2/11	6/11
Свободное железо	исчезает к 3-м суткам	выше, чем в группе A, и остается к 3-м суткам
Малоновый диальдегид	стабильный	постепенно нарастает
Мозговой кровоток (мл на 100 г ткани/ мин., околоинфракрасная спектроскопия)	ниже, чем у здоровых	ниже, чем у здоровых и в группе A
Биоэлектрическая активность мозга (мкВ монитор Prior)	стабильна	снижена
54	Xe	131,30



Ксенон (не разрешен FDA)

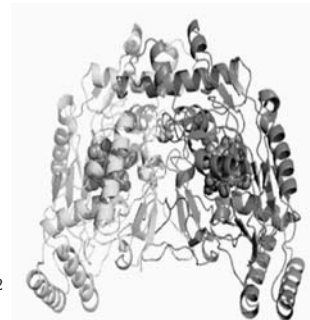
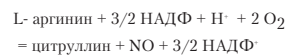
- Ингаляционно 25% – 50% от 3 до 12 часов.
 - В 50% случаев достигнут седативный эффект.
- NB!**
Не получено побочных эффектов.
NB!
Нейропротективный эффект противоречив.

NO-синтаза

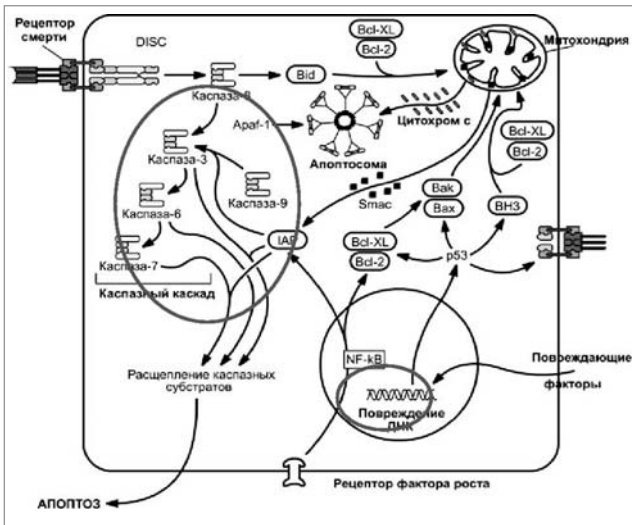
NO-синтаза (NOS):

- Конституциональная
- ▲ эндотелиальная (eNOS)
- ▲ нейронная (nNOS)
- Индуцированная (iNOS)

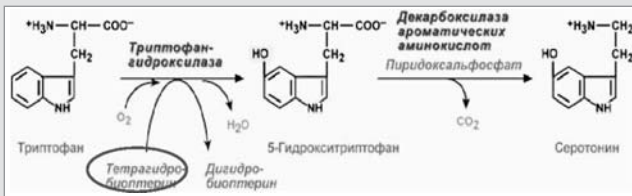
Типичная реакция катализируемая NOS:



**Ингибиторы NO-синтазы
(7 – нитроиндазол) (не разрешены FDA)**



ВН4 (тетрагидробиоптерин)



ВН4 — коэнзим множества гидроксилаз ароматических аминокислот, участвующих в конвертировании:

- фенилаланина в тирозин;
- тирозина в L-дopa;
- триптофана в 5-гидрокситриптамин (серотонин) и NOS.

ВН4 (тетрагидробиоптерин)

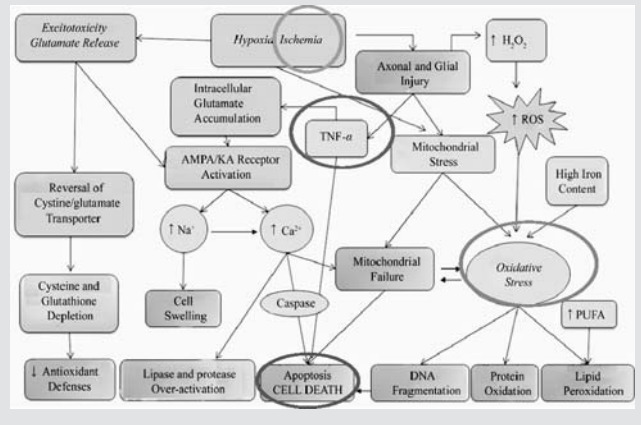
- Дефицит ВН4 повышает ранимость мозга плода.
- Доказано, что дефицит ВН4 вызывает двигательные и психические расстройства у детей раннего возраста.
- Дефицит ВН4 усугубляет оксидативный стресс; Гипоксия-ишемия вызывают дефицит ВН4.

ВН4 (разрешен FDA)

- ВН4 уменьшает неврологические последствия гипоксии — ишемии.
- ВН4 уменьшает проявления мышечной дистонии.
- Синтетический препарат ВН4 — сарпоптерина гидрохлорид.
- Доза 10 мг/кг массы. NB!
- Не получено побочных эффектов.

**Мелатонин
(N- ацетил - 5 метилокситриптамин)**

- Производится эпифизом, регулирует циркадные ритмы
- Воздействует на специфические рецепторы
- Антиоксидант
- Медленно восстанавливает церебральный кровоток после гипоксии-ишемии
- Снижает процессы воспаления и апоптоза
- Улучшает сон
- Снижает выраженность нарушений в обучении



Мелатонин (разрешен FDA)

- Доза 5–20 мг/кг массы в час в течение 6 часов NB!
- Не получено токсического и тератогенного эффектов

Аскорбиновая кислота (витамин С)

- Поглотитель (scavenger) свободных радикалов в мегадозах.
- Не проникает через гематоэнцефалический барьер.
- Однако через ГЭБ проникает дегидроаскорбиновая кислота, образующаяся из аскорбиновой кислоты в желудке.

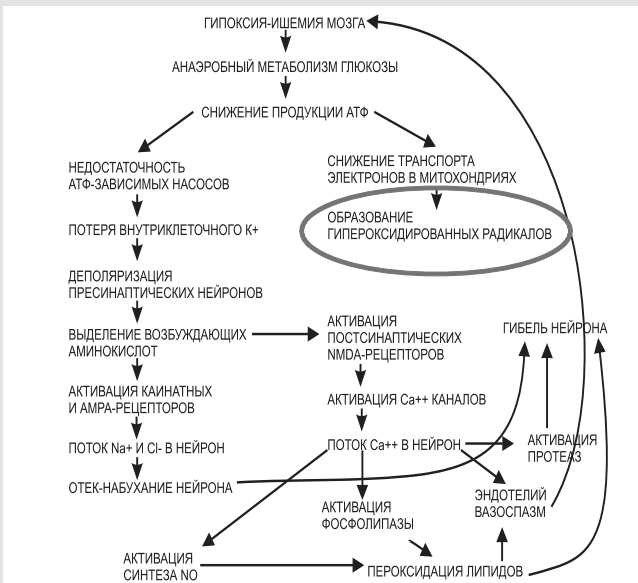


**Аскорбиновая кислота
(разрешена FDA)**

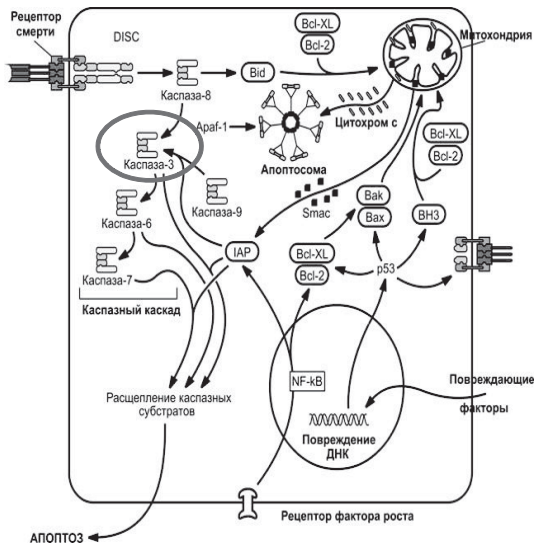
- Внутривенное назначение дегидроаскорбиновой кислоты от 250–500 мг/кг массы через 3 часа после церебральной ишемии снижает объем инфаркта в 6–9 раз.

NB! Не получен тератогенный эффект.

**N – ацетилцистеин
Предшественник глутатиона**



**Обладает муколитическим действием
и является антидотом парацетамолу**

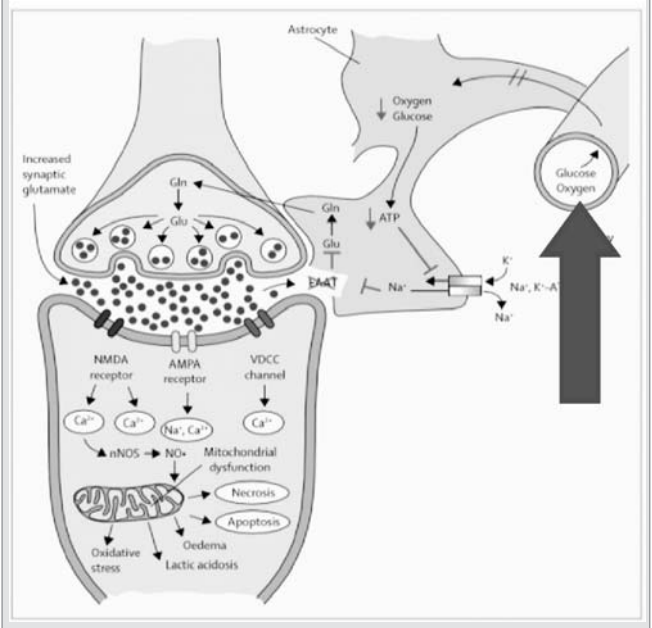
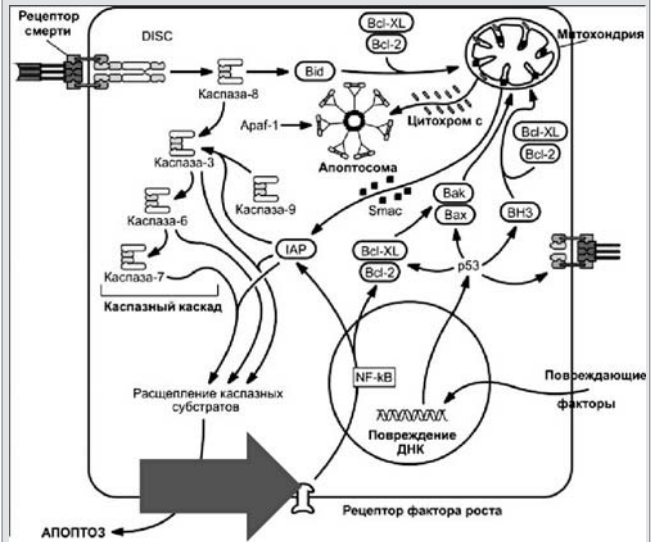


N – ацетилцистеин (разрешен FDA)

- В дозе 25–250 мг/кг массы в сутки:
 - ▲ уменьшает объем поражения белого и серого коркового вещества через 4 недели после гипоксии/ишемии;
 - ▲ достоверно восстанавливает рефлексы новорожденных через 4 недели после гипоксии/ишемии;
- NB!** Не получен тератогенный эффект;
- NB!** Имеет многочисленные побочные эффекты (анафилаксия, сыпь, тахикардия, гипотензия).

Эритропоэтин

- воздействует через специфические рецепторы
- способствует продукции васкулярно-эндотелиального и церебрально-зависимого нейротрофического фактора роста (Brain Derived Neurotrophic Growth Factor – BDNF)
- снижает интенсивность апоптоза
- стимулирует ангио- и нейрогенез
- улучшает сенсомоторную интеграцию
- улучшает когнитивные функции и поведение

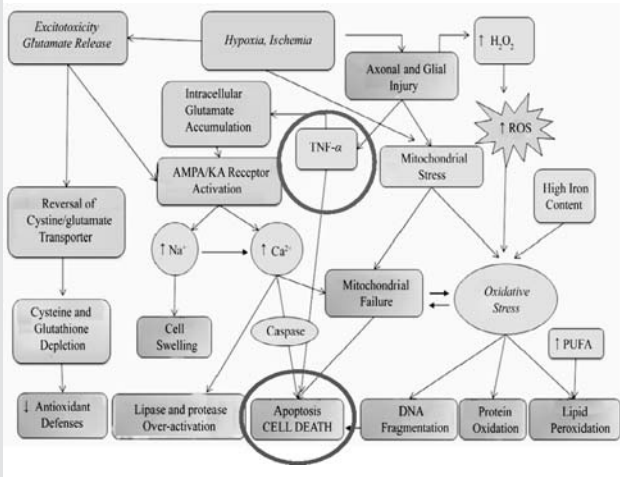


Эритропоэтин (разрешен FDA)

- В дозе 400 ед./кг 3 раза в неделю подкожно или 200 ед./кг ежедневно внутривенно,
- NB!** Не получен тератогенный эффект;
- NB!** Не получены побочные эффекты, свойственные взрослым (судороги, полицитемия, тромбозы артериальная гипертензия, смерть).
- NB!** Противопоказан вследствие стимуляции ангиогенеза недоношенным с ретинопатией.

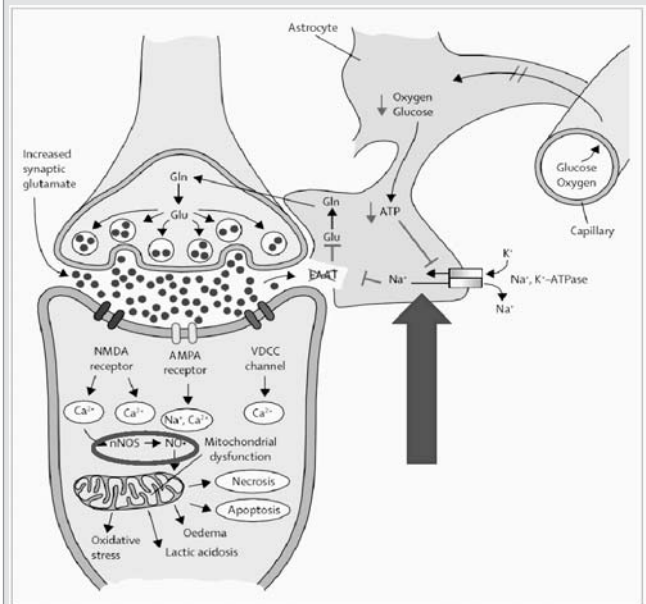
Тианептин

- Антидепрессант (коаксил).
- Снижает уровень лактатдегидрогеназы, повышающейся при гипоксии.
- Снижает повреждающее действие цитокинов.
- Косвенно влияет на апоптоз через IL-1.
- Предположительная доза 10 мг/кг однократно или 5 дней.



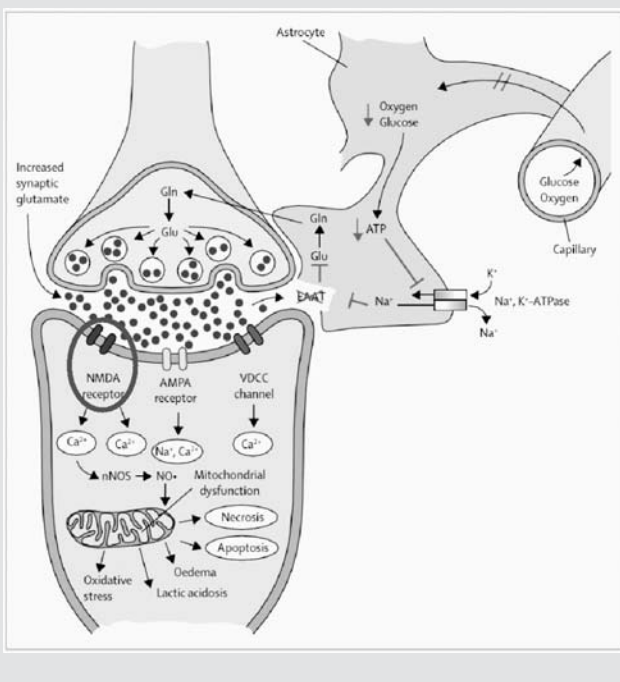
Ципрофлоксацин

- Перинатальные инфекции и системный воспалительный ответ критически воздействуют на развивающееся белое мозговое вещество, несмотря на использование антибиотиков.
- Флюорохинолы (в частности, ципрофлоксацин — СІР) обладают не только антибактериальным, но и противовоспалительным эффектами, что может защитить белое мозговое вещество.
- Это подтверждается на модели (новорожденные крысы) эффекта СІР на течение E. coli — сепсиса с поражением белого мозгового вещества.
- СІР оказывал противовоспалительную активность в белом мозговом веществе через экспрессию iNOS не зависимо от антибактериального эффекта



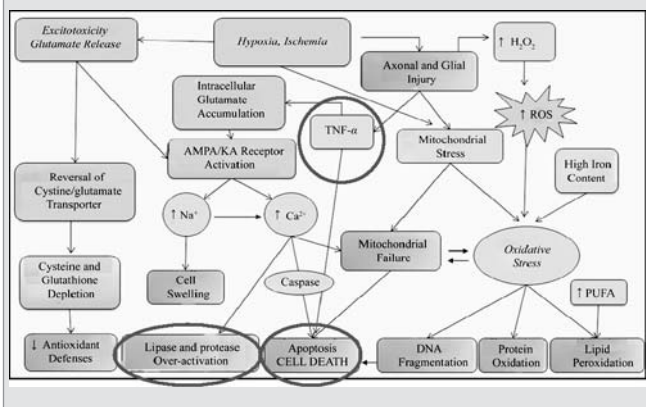
Магния

- Ионы Mg²⁺ блокируют NMDA-ассоциированные каналы, ведет как неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов.
- При экспериментальной глобальной ишемии мозга применение MgCl₂ через 24 ч с момента инициации ишемии позволило достоверно сократить участок некроза в CA1 зоне гиппокампа.



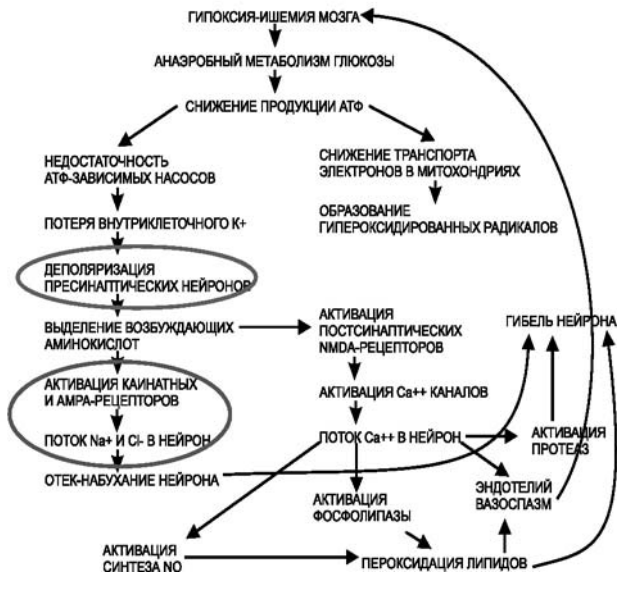
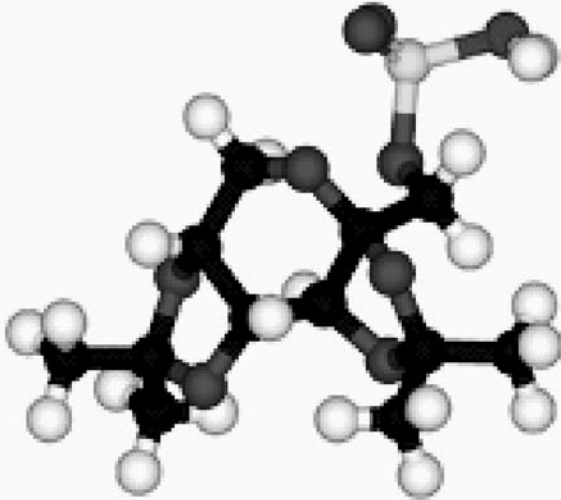
Миноциклин

- Миноциклин — антибиотик тетрациклинового ряда
- Проникает через ГЭБ
- Обладает противовоспалительным, антиапоптотическим эффектом, ингибирует протеазы.
- Готов к клиническим испытаниям.



Топирамат

- Потенцирует активность в отношении некоторых подтипов GABA-рецепторов (в том числе GABA_A-рецепторов)
- Модулирует активность самих GABA_A-рецепторов.

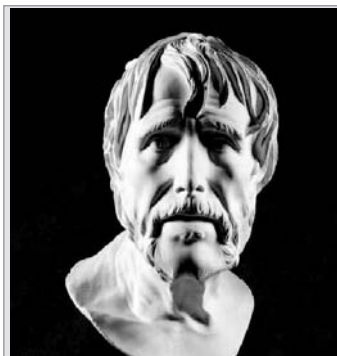
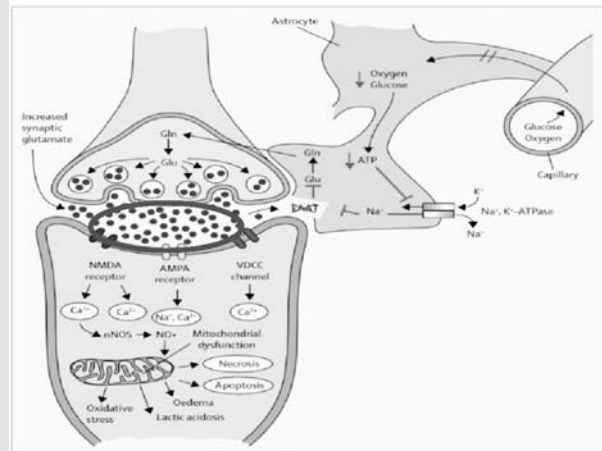
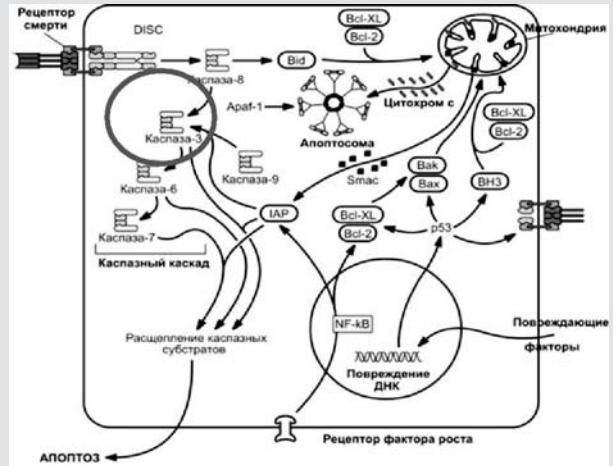


Топирамат

- Рекомендуемая суммарная суточная доза составляет от 5 до 9 мг/кг и принимается в 2 приема.
 - Подбор дозы начинают с 25 мг/сут (или менее, из расчета 1–3 мг/кг массы тела в сутки), препарат принимают на ночь в течение 1 недели.
- NB!** Не разрешен детям до 2-х лет.

Тиорфан (Thiorphan)

- Тиорфан оказывает нейропротективное действие, вызванное иботенатом (экспериментальный аналог глутамата) новорожденных мышей.
- Тиорфан уменьшает корковые нарушения, вызванные иботенатом, на 57% и активность корковой каспазы-3.
- Нейропротективный эффект длительный, вводится в первые 12 часов после гипоксии/ишемии – терапевтическое окно.



Некоторые лекарства опаснее самих болезней



Если против какой-нибудь болезни предлагается много средств, то значит болезнь неизлечима

Сенека

А.П.Чехов