

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Докт. мед. наук Т. В. КУРИЛИНА, докт. мед. наук Ю. В. ДАВЫДОВА

MODERN STRATEGIES OF PREVENTION AND TREATMENT OF HYPOXIC LESIONS IN NEWBORNS

T. V. KURILINA, Yu. V. DAVYDOVA

Институт перинатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, Киев

Представлены основные современные терапевтические стратегии и тенденции лечения гипоксически-ишемических и реперфузионных повреждений функциональных систем у новорожденных.

Ключевые слова: перинатальные гипотоксические повреждения, профилактика, лечение.

Main therapeutic strategies and tendencies of treatment of hypoxic ischemic and reperfusion lesions of the functional systems in newborns are presented.

Key words: perinatal hypotoxic lesions, prevention, treatment.

Выяснение причин и лечение последствий перинатальной гипоксии продолжает волновать умы клиницистов. Поиски «волшебных препаратов», которые позволили бы снизить смертность, уменьшить заболеваемость и исключить развитие долговременных последствий гипоксии, пока малоэффективны. В настоящее время существует широкий спектр фармакологических средств и тактики лечения асфиксии — от «не делай ничего» до «делай все». Тем не менее перинатальная асфиксия остается наиболее частой причиной необратимых повреждений центральной нервной системы у новорожденных, свидетельствуя о неадекватности современных методов ее профилактики и лечения.

У здорового новорожденного имеется естественный круг адаптационных возможностей противодействия перинатальной недостаточности кислорода, которая развивается за счет уменьшения оксигенации артериальной крови (гипоксия) и неадекватного кровообращения (ишемия) [1]. Если, несмотря на эти протективные механизмы, степень уменьшения субстратов обменов превышает компенсаторные возможности, развивается тканевая гипоксия, которая приводит к гибели тканей. В то же время поражение тканей преимущественно происходит не столько во время гипоксически-ишемического периода, сколько после восстановления кровообращения и поступления кислорода в клетки [2, 3]. Именно во второй, постгипоксической фазе реперфузии цитотоксический кислород обуславливает генерацию активных форм кислорода (АФК), которые, будучи высоко реактивными субстанциями, вызывают пероксидацию биологических молекул [1]. Хотя гипоксия и является критической для тканей, реперфузия в большей степени вызывает последующую клеточную деструкцию, создавая порочный круг [3–5].

При наличии достаточных резервов организм новорожденного способен как бороться с временным ограничением энергетических ресурсов, так и обеспечивать инактивацию токсических продуктов. При неблагоприятном течении гестационного периода и родов, нарушении неонатальной адаптации недостаточность внутриутробных резервов и энергетический дефицит нивелируют усилия по ограничению последствий гипоксии-ишемии и реперфузии.

Ишемическая фаза гипоксии приводит к активации анаэробного метаболизма при отсутствии возможностей синтеза АТФ путем окислительного фосфорилирования. Следует отметить, однако, что анаэробные пути окисления дают только 6% требуемой продукции АТФ [5].

Глюкоза является необходимым субстратом для плода и эссенциальным для новорожденного в физиологических условиях. Благодаря способности глюкозы к анаэробному гликолизу, она становится единственным источником энергии при гипоксически-ишемических состояниях. Все остальные альтернативные субстраты требуют кислорода для утилизации. По данным [4], именно недостаточность запасов глюкозы и гликогена у недоношенных новорожденных и детей с задержкой внутриутробного роста делает их особенно восприимчивыми к гипоксическим повреждениям. Кроме того, превращаясь путем анаэробного метаболизма, глюкоза окисляется до пирувата и лактата, тем самым создавая условия метаболического ацидоза.

Неадекватность продукции энергетических соединений делает невозможным поддержание нормального уровня межклеточной концентрации ионов и клеточной интеграции [5]. Вследствие энергетического дефицита активируются много-

численные интрацеллюлярные обменные шунты, за счет которых синтезируются различные токсичные субстраты, повреждающие структурные компоненты клеток и приводящие к их гибели [6, 7].

До развития фазы реперфузии существует короткое терапевтическое окно, в течение которого некоторые патогенетические механизмы могут быть блокированы, пусть даже частично.

В настоящее время не существует эффективного лечебно-профилактического протокола борьбы с гипоксически-ишемическими и особенно с последствиями реперфузионных повреждений. Предложенные к применению у новорожденных препараты воздействуют, как правило, на одно из патогенетических звеньев, что дает определенные результаты в отношении тяжести гипоксического повреждения [1, 7].

Основные современные терапевтические тенденции в лечении последствий гипоксически-ишемических и реперфузионных повреждений можно представить в виде таблицы.

С учетом того, что оксидативный стресс является результатом дисбаланса между притоком АФК и антиоксидантной системой с преобладанием первых, некоторые терапевтические подходы направлены на блокирование пероксидации, другие основываются на применении ловушек свободных радикалов [2, 5]. Этот путь чаще всего оказывает решающее действие на течение гипоксически-ишемических и реперфузионных повреждений.

К блокаторам свободных радикалов относят аллопуринол, структурный аналог гипоксантина, полностью блокирующий ксантиноксидазу с по-

следующим формированием оксипуринола. Многочисленными экспериментальными работами было доказано, что аллопуринол способен предотвращать постгипоксическое повреждение большинства функциональных систем, в том числе нервную систему, печень, кишечник и сердце [1]. Однако при реперфузионных повреждениях аллопуринол не оказывает стойкого терапевтического действия, а дозы, требующиеся для достижения нейропротекторного эффекта, намного выше необходимых для блокирования гипоксантиноксидазы.

Антиоксиданты и ловушки свободных радикалов значительно уменьшают постгипоксическое поражение клеток. Исследованиями [7] была показана эффективность назначения супероксид-дисмутазы недоношенным новорожденным с респираторным дистрессом, что приводит к снижению частоты развития бронхолегочной дисплазии. Супероксид-дисмутаза катализирует утилизацию двух супероксидных молекул до H_2O_2 и O_2 . Каталаза, как второй этап, катализирует H_2O_2 . Комбинированная терапия должна достаточно эффективно нейтрализовать производство АФК.

Глутатион может рассматриваться как фактор, немедленно снижающий эквивалентное число свободных радикалов во время оксидативного стресса. N-ацетил-цистеин, увеличивающий запасы глутатиона, также оказывает подобное действие.

α -токоферол представляет собой блокатор вторичных путей синтеза свободных радикалов. При оксидативном стрессе он взаимодействует с пероксидами вместо жирных кислот, блокируя процесс их окисления [8]. Известен факт недо-

Потенциальные стратегии лечения гипоксически-реперфузионных повреждений

Цель влияния	Действующая основа	Компоненты
Блокада генерации свободных радикалов	Ингибиторы ксантин-оксидазы	Аллопуринол
Связывание свободных радикалов	Антиоксидантные ферменты Ловушки свободных радикалов	Каталаза, глутатион, N-ацетилцистеин, диметилсульфоксид диметилтиомочевина
Блокирование цепочек воспроизведения вторичных оксидантов	—	α -токоферол
Манипуляция субстратами	Железо Кальций Глюкоза	Хелаты железа, L-аргинин, глутаминовая кислота, блокаторы кальция Инфузионную терапию применять с осторожностью
Блокирование вторичных мессенджеров (или медиаторов воспаления)	Тромбоцит-активирующий фактор Фосфолипазы Нейтрофилы	Антагонисты факторов воспаления Индометацин Глюкокортикоиды Селективный блок
Ингибирование эксайтотоксических аминокислот	Антагонисты глутаматных рецепторов	Магnezия
Блокирование эффектов ДВС-синдрома	Блокаторы адгезии тромбоцитов	Противовоспалительные по строгим показаниям
Повышение эндогенной антиоксидантной защиты	Специфические регуляторные гены (регулоны)	—

Примечание. ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

статочности витамина Е у недоношенных новорожденных, у которых уровень оксидативного стресса выше, чем у доношенных. Тем не менее считают [7, 8], что супплекментация витамина Е для лечения постгипоксических нарушений метаболизма может способствовать увеличению риска развития сепсиса и некротизирующего энтероколита. При этом назначение витамина Е с нейропротективной целью малоэффективно, так как он очень медленно проникает в мозг.

Манипуляция субстратами включает назначение NO, L-аргинина (как предшественника NO), железа (перенос электронов с конверсией супероксидов), блокаторов кальциевых каналов, глюкозы.

В качестве ингибиторов эксайтотоксических аминокислот предлагают антагонисты глутаматных рецепторов, магнезию. Большинство исследований, направленных на поиск блокаторов NMDA-рецепторов, находится в стадии разработки, и это направление считается одним из самых перспективных путей предотвращения мозговой патологии, особенно сочетающейся с судорожной готовностью. Тем не менее существует опасение, что они могут влиять на дальнейшее нервно-психическое развитие и поведенческие реакции детей, особенно у недоношенных [8, 9].

Магнезиальная терапия — наиболее проверенный путь лечения гипоксических повреждений. Доказано уменьшение числа детей с формированием детского церебрального паралича после назначения сернокислой магнезии для лечения преэклампсии или угрозы преждевременных родов. Доказано также, что при назначении магнезии новорожденным наблюдается снижение частоты повреждения белого вещества головного мозга, внутричерепных кровоизлияний или вентрикуломегалии [7].

Отек головного мозга является характерным осложнением постгипоксического поражения. Поэтому чаще всего маннитол назначают с целью уменьшения отека мозга [3, 7]. Однако по мнению S. Kruszewski [4], маннитол блокирует совсем другой механизм гипоксии. За счет содержания большого количества гидроксильных

групп он служит ловушкой гидроксильных радикалов. Но действие препарата ограничивается только экстрацеллюлярным пространством, в то время как интрацеллюлярно свободные радикалы не блокируются.

Несмотря на достижения современной фармакотерапии постгипоксических повреждений у новорожденных, основанные на углубленном изучении патофизиологических механизмов, перед клиницистами остается больше вопросов, чем получено ответов на некоторые из них.

Тем не менее, оценивая патогенез гипоксически-ишемических и реперфузионных повреждений у новорожденных, можно сформулировать общие рекомендации: оксигенация без гипероксии, вентиляция без гипокарбии, избегание экстремальных значений артериального давления и гематокрита, концентрации глюкозы и температуры тела ребенка. Следует также акцентировать внимание на необходимости коррекции терапии в зависимости от фазы постгипоксического периода. Так, препараты глюкозы наиболее целесообразно назначать в гипоксической и избегать ее применения в реперфузионной фазе. Препараты магнезии проявляют свой позитивный эффект больше в реперфузионной фазе. Кроме того, при планировании терапии следует учитывать потенциальный негативный эффект взаимодействия препаратов (например, блокаторов кальциевых каналов и магнезии, которые вместе вызывают быстрый кардиоваскулярный коллапс).

В соответствии с современной концепцией развития патологии в период новорожденности в качестве триггерного механизма рассматривается гипоксически-ишемическое влияние на внутриутробный плод или на новорожденного, когда наблюдаются интенсификация свободно-радикального окисления, снижение активности систем антиоксидантной защиты, нарушение энергетического метаболизма клеток [2, 5, 7]. Все эти факторы обуславливают необходимость поиска новых форм препаратов и включения их в единый комплекс, способный корригировать нарушенный метаболизм клеток и стабилизировать их структуру.

Литература

1. Singer D. Neonatal tolerance to hypoxia: a comparative-physiological approach // *Comparat. Biochem. & Physiol.*— 1999.— Vol. 123.— P. 22.
2. Hammerman C., Kaplan M. Ischemia and reperfusion injury // *Current controversies in perinatal care.*— 1998.— Vol. 25, № 3.— P. 757–777.
3. Perlman J. M. Brain injury in the term infant // *Seminars in Perinatology.*— 2004.— Vol. 28, Iss. 6.— P. 415–424.
4. Kruszewski S. P. Neonatal brain injury // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 352.— P. 839.
5. McLean C., Ferriero D. Mechanisms of hypoxic-ischemic injury in the term infant // *Seminars in Perinatology.*— 2004.— Vol. 28, Iss. 6.— P. 425–432.
6. Fern R., Moller T. Rapid ischemic cell death in immature oligodendrocytes: a fatal glutamate release feedback loop // *The J. of Neuroscience.*— 2000.— Vol. 20.— P. 34–42.
7. Volpe J. J. *Neurology of the newborn.* Ed 4.— Philadelphia: Saunders, 2001.— 534 p.
8. Koul A., Mishra A., Nehru B. Modulation of oxidative stress by ascorbic acid and/or α -tocopherol // *J. Nutr. Envir. Med.*— 2000.— Vol. 10.— P. 233–238.
9. Role of metabotropic glutamate receptors in oligodendrocyte excitotoxicity and oxidative stress/ W. Deng, Wang Hong, P. A. Rosenberg et al. // *The J. of Neuroscience.*— 2004.— Vol. 24(7).— P. 1531–1540.

Поступила 25.02.2008