

Реперфузійні зміни постасфіктичного періоду – клінічна значимість

**Мавропуло Т.К.,
Соколова К.Ю., Капшученко Н.С.**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
ДП «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр
матері і дитини ім. проф. М.Ф.Руднева»

Актуальність проблеми

- 4 млн. дітей щорічно народжуються з асфіксією, це призводить до 1 млн. смертей (24% смертей новонароджених) і 42 млн. років життя з поправкою на інвалідність
- Асфіксія при народженні – континуум порушень, які є наслідком тривалої або глибокої невідповідності між потребою в кисні і його доставкою
 - при тяжкій формі може призвести до незворотного ушкодження клітин головного мозку і розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ)
- Точна причинна подія може бути не ідентифікованою, але патофізіологія ГІЕ відома у доношених і недоношених новонароджених

Saugstad O.D. Neonatology. 2011;99:250–257.

Nair J., Kumar V.S. Children (Basel). 2018 Jul 19;5(7).

Badurdeen S, Roberts C, Blank D, et al. *Brain Sci.* 2019;9(3):49

Патофізіологія ГІЕ



«Реперфузійні зміни»

Реперфузія – відновлення надмірного кровотоку (гіперперфузія) в попередньо ішемізованих тканинах

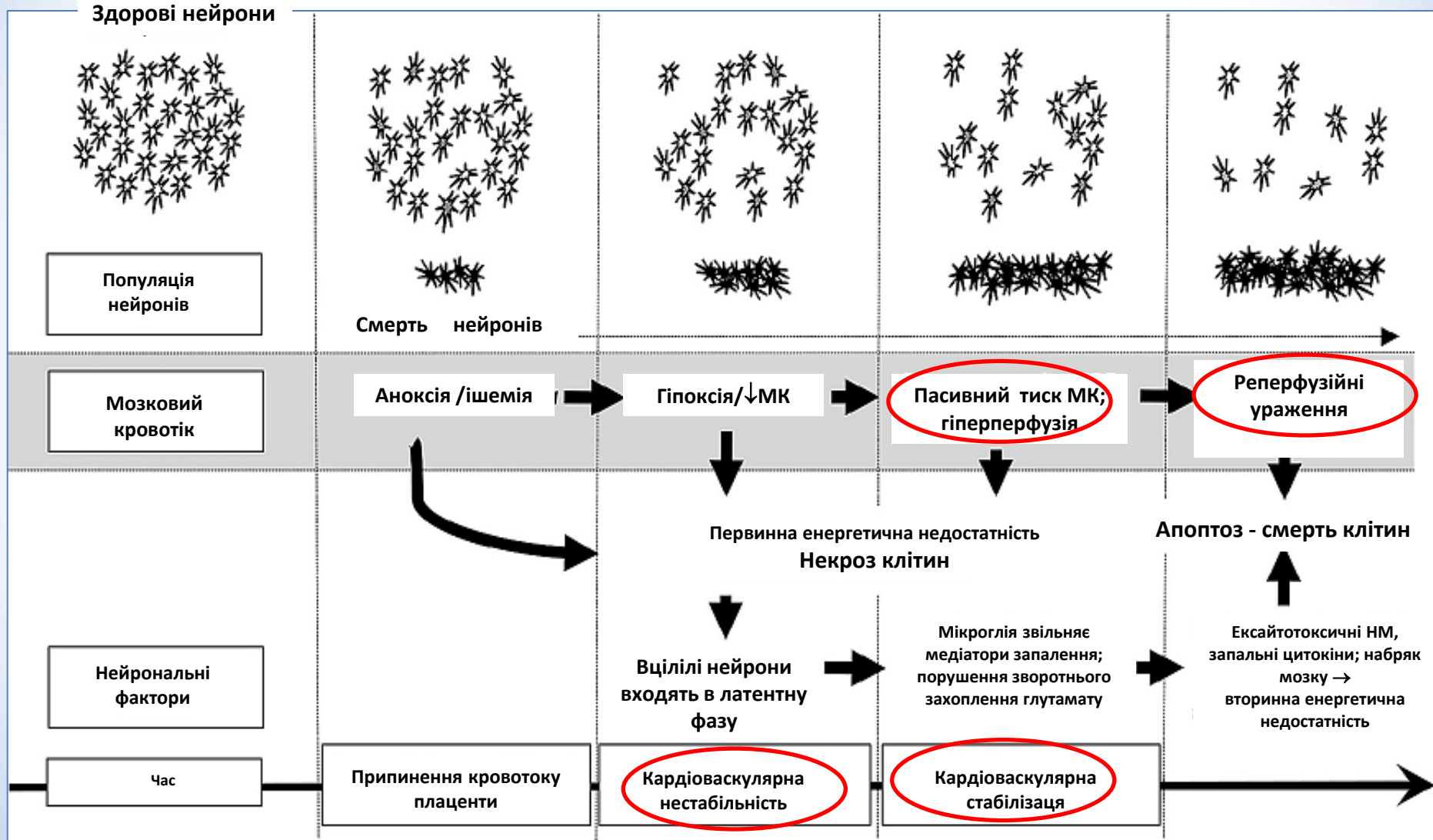
Реперфузійний синдром – стан, детермінований відповіддю на відновлення надмірного кровотоку, який виникає в результаті системного гіпоксичного ушкодження клітин в умовах їх різної резистентності з наступним розвитком перфузійно-метаболічного дизбалансу і клінічного залучення органів і систем в патологічний процес

Головні механізми: окислювальний стрес, мітохондріальні механізми ушкодження клітин і апоптозу, активація і агрегація тромбоцитів, активація комплемента, порушення ГЕБ, які призводять до набряку мозку чи геморагічного ушкодження, і в результаті, до загибелі нейронів

Клінічні прояви – ознаки ГЕ, мультиорганних дисфункцій, гемодинамічні порушення і нейровізуальні зміни

Пошкодження головного мозку у вигляді гіпоксії-ішемії-реперфузії є кінцевим результатом відмови системи ауторегуляції, незалежно від сприяючих факторів

Теоретична модель змін кровообігу та стану нейронів



**Оптимальні показники
артеріального тиску та серцевого
викиду, які могли б
мінімізувати патологічні зміни
церебральної перфузії,
залишаються невизначеними**

Терапевтична гіпотермія (ТГ)

ТГ (72 години охолодження до $33,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ з наступним повільним зігріванням ($0,5^{\circ}\text{C}$ в годину до нормотермії) є стандартом лікування новонароджених з помірною та тяжкою асфіксією

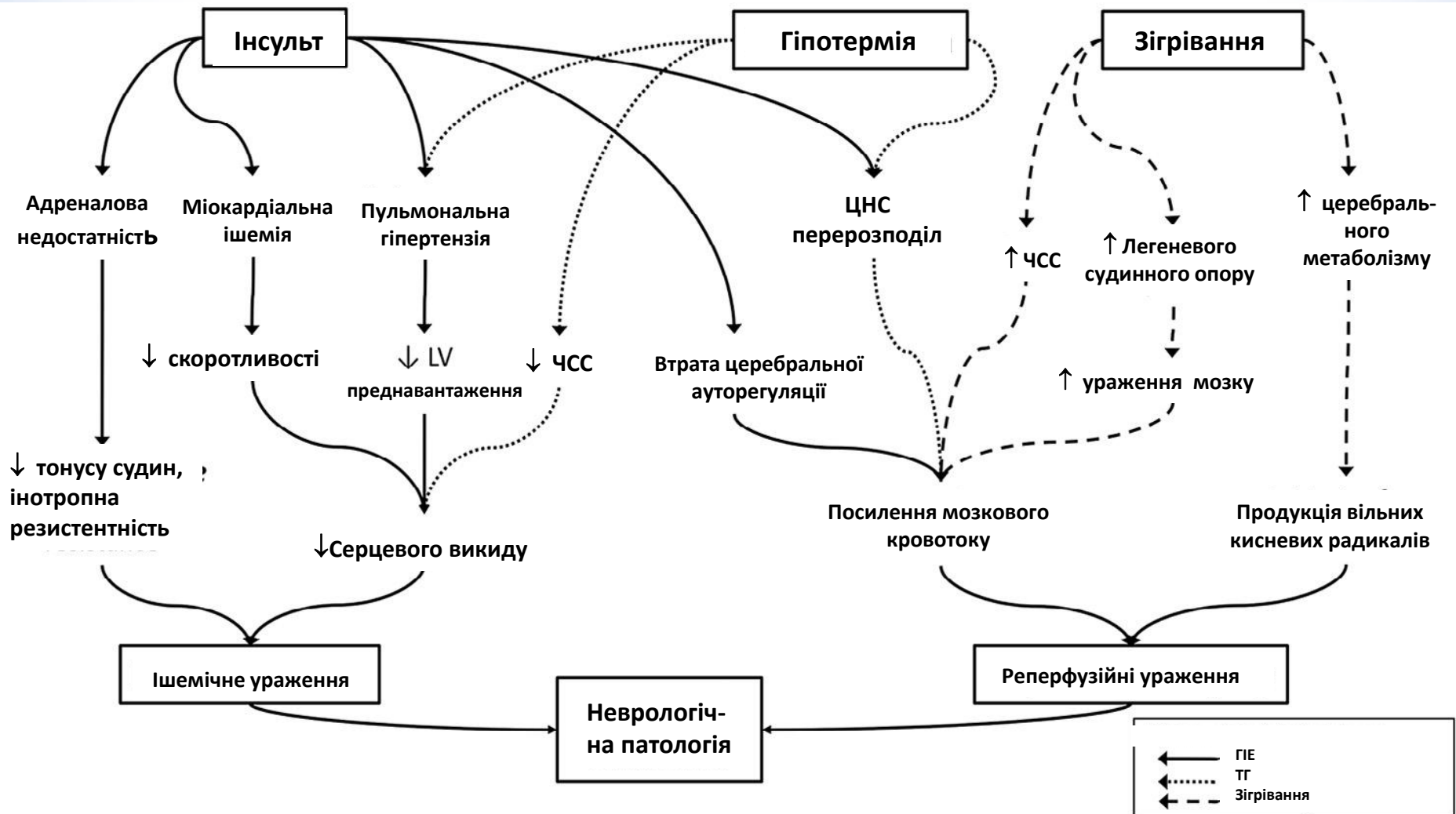
Латентна (терапевтична) фаза в перші шість годин життя визначає можливість початку ТГ і запобігання вторинній програмованій загибелі клітин

Більш тяжкі гіпоксично-ішемічні ушкодження пов'язані з коротшою тривалістю латентної фази

Клітини можуть входити в латентну фазу в різний час, тому що як первинний, так і вторинний енергетичний збій можуть співіснувати

У дітей, які лікуються ТГ, залишається 45–55% ризик смерті або інвалідності

Взаємозв'язок між «учасниками» ішемічного та реперфузійного ушкодження



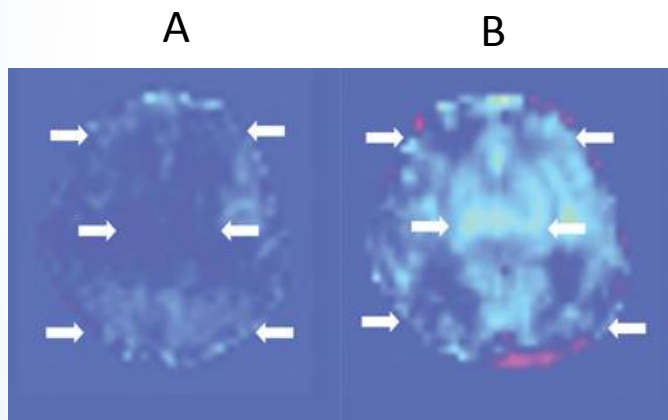
Залишається незрозумілим, чи є асоціація між ступенем тяжкості первинної травми та ступенем реперфузійних змін або реперфузійні зміни сприяють гіршим наслідкам.

Але, в будь-якому випадку, нерегульовані зміни мозкового кровотоку можуть модулювати тяжкість ураження мозку в-подальшому.

Перфузія головного мозку у новонароджених з асфіксією

Проспективне когортне дослідження за допомогою перфузійної томографії з маркіровою артеріального спіна (ASL-PI) для оцінки перфузії головного мозку у 18 новонароджених з асфіксією (у 11 проводили ТГ).

Метод дозволяє проводити пряму оцінку церебральної гемодинаміки без введення контрасту



Зображення церебрального кровотоку у дітей з ГІЕ, отримані за допомогою ASL-PI, вказують на зниження перфузії в перший день життя (А) з наступним збільшенням на другий день (В)

- МК на 1-й день життя був знижений в областях мозку, які згодом ушкодженими
- На 2-3-й дні життя у новонароджених з ГІЕ, незважаючи на проведення ТГ, виявлялась гіперперфузія в областях мозку, де діагностувалась деструкція
- ТГ може подовжити тривалість початкової фази гіперперфузії та пом'якшити наступну «реперфузійну хвилю»
- ТГ може не запобігти ушкодженню мозкової тканини, якщо на початку курсу виявлена гіперперфузія

«Ідеальна церебральна перфузія»?

- Ушкодження головного мозку у вигляді гіпоксії-ішемії-реперфузії - кінцевий результат відмови системи ауторегуляції, незалежно від сприяючих факторів.
- Потенційна мета терапевтичних втручань - досягнення «ідеального церебрального кровотоку» для мінімізації ризику реперфузійної травми
- Важливо контролювати гемодинаміку мозку і метаболізм кисню у критично хворих новонароджених, щоб виявляти ті шкідливі зміни, які можуть привести до несприятливих наслідків
- Проте встановлення чітких «гемодинамічних кордонів», як частини нейропротективної стратегії, на теперішній час доволі проблематично. Невідомий «універсальний монітор ауторегуляції» церебральної перфузії і оксигенації.
- Практичний підхід - виявляти епізоди гіпер- або гіперперфузії

Методи оцінки церебральної гемодинаміки

Експериментальні дослідження	Позитронна емісійна томографія Дифузійно-кореляційна спектроскопія Frequency domain near-infrared spectroscopy (FDNIRS)
Клінічна практика	Ультразвукова доплерографія (УЗД) Параінфрачервона спектроскопія (спектроскопія ближнього інфрачервоного діапазону NIRS)

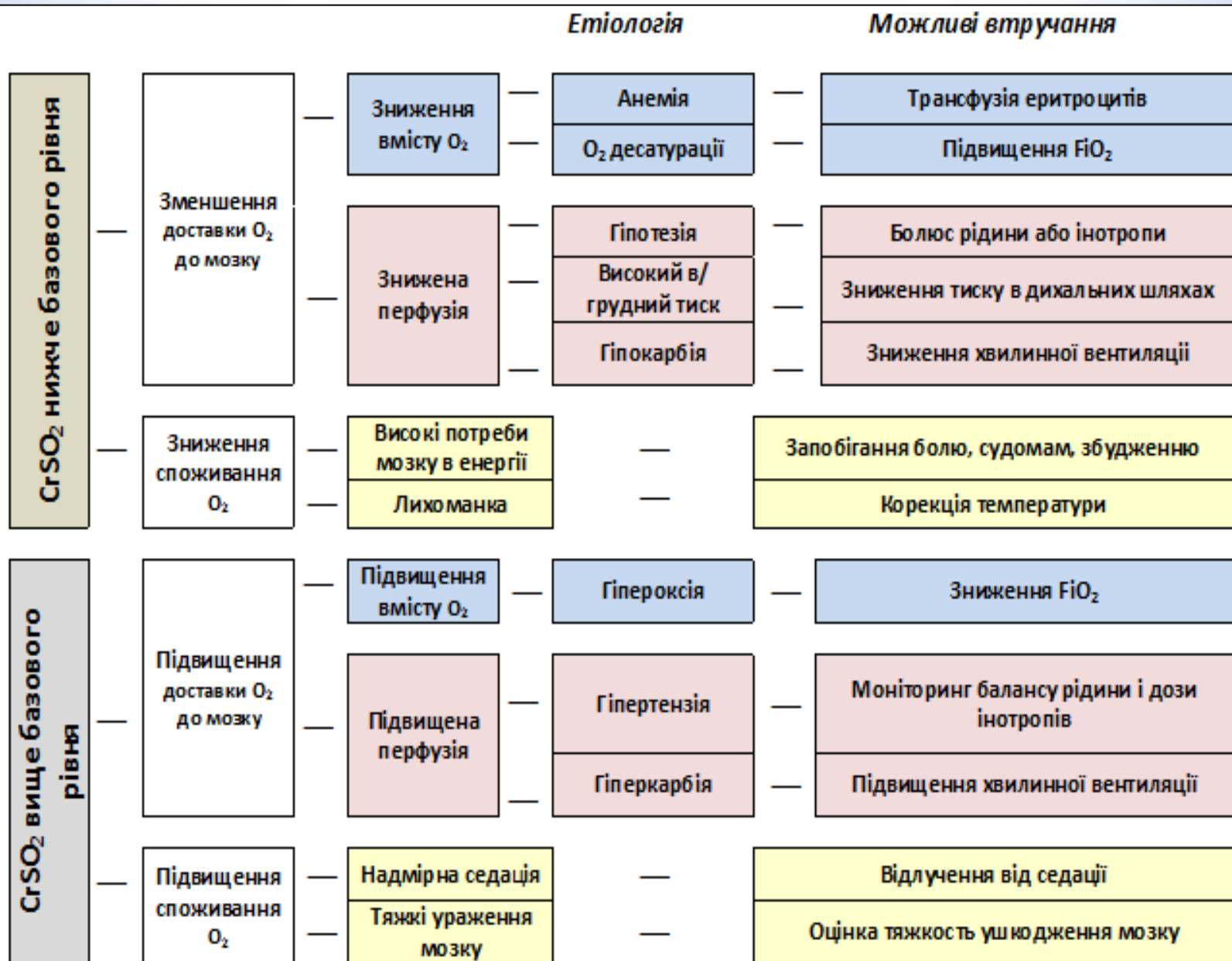
NIRS	Неінвазивна, приліжкова технологія, яка здатна контролювати оксигенацію і гемодинаміку протягом часу . Відображає церебральне регіонарне значення насиченості тканин киснем (CrSO_2). CrSO_2 відображає стан оксигенації судин в тканині головного мозку на відстані до 2–3 см під датчиками і являє собою більш венозу, ніж артеріальну насиченість (венозно-артеріальне співвідношення 70:30).
-------------	---

УЗД	Переривчасте неінвазивне приліжкове вимірювання швидкості кровотоку в судинах. Індекс резистентності кровотоку церебральних артерій 0,55 або нижче протягом 24-72 годин після народження має високу прогностичну цінність щодо несприятливих наслідків постішемичного ушкодження мозку.
------------	--

«Цільові показники NIRS»?

У 999 здорових новонароджених з ГВ <32 тиж. середнє значення CrSO ₂ в перші 72 год життя 62-71% (95% ДІ 55–75)	Alderliesten et al., 2016
Показники «нормального» CrSO ₂ недоношених - 55-85%. Критичний рівень - 40-45% (207 недоношених різного ГВ)	Kurth и др., 2002
39 новонароджених з ГІЕ. В групі без тяжких наслідків – помірне збільшення CrSO ₂ під час гіпотермії і нормалізація під час зігрівання. В групі з несприятливими наслідками (12 померли, 1 – деструкція мозкової тканини) – значне підвищення CrSO ₂ , з 24 год, яке зберігалось після зігрівання	Lemmers PMA, et al. 2013.
У новонароджених зі сприятливими наслідками достовірно частіше реєструвались показники CrSO ₂ лівої лобної долі в коридорі 80-89%, правої лобної долі в коридорі 70-79%	Соколова К, 2017
Абсолютне значення CrSO₂ визначається багатьма факторами	
Тяжка ГІЕ пов'язана з збільшенням CrSO ₂ протягом перших двох днів життя	Toet MC., 2006
Показники NIRS демонструють достовірні сильні кореляційні зв'язки у доношених новонароджених з тяжкою ГІЕ (але не з помірною)	Pichler G, 2016
Збільшення CrSO₂ може відображати збільшення церебральної перфузії або підвищення вмісту кисню в крові, або зниження вилучення O₂. Комерційно доступні NIRS монітори найкраще використовувати в якості моніторів трендів.	

Wintermark P, Hansen A, Gregas MC, et al. *AJNR Am J Neuroradiol* . 2011; 32 (11): 2023-2029. El-dib M., Soul J. S. Handbook of Clinical Neurology. 2019; Vol. 162 (3rd series): 295-314.



**Основний принцип діагностики –
виявлення невідповідності між доставкою
кисню (в т.ч. церебральним кровотоком) і
метаболічними потребами**

**В майбутньому моніторинг NIRS може
допомогти індивідуалізувати цільові
показники AT , SpO_2 , pCo_2 для зменшення
ішемічного і реперфузійного ушкоджень**

Оцінка міжпівкульної різниці показників ΔCrSO_2 під час фази охолодження ТГ – додатковий критерій оцінки стану церебральної перфузії?

Групи	Дані статистичної обробки міжпівкульної різниці показників ΔCrSO_2
Доношені без деструктивних уражень мозку (33 дитини)	Середнє значення ΔCrSO_2 - $7,82 \pm 1,33\%$ * з вищими значеннями для правої півкулі Середнє значення медіани - $7,97 \pm 1,33\%$ ** Середнє значення моди - $8,03 \pm 1,37\%$
Доношені з деструктивними ураженнями мозку (18 дітей)	Середнє значення ΔCrSO_2 - $1,69 \pm 2,11\%$ з вищими значеннями Середнє значення медіани - $1,65 \pm 2,23\%$ Середнє значення моди - $1,40 \pm 1,24\%$
	* $p=0,0364$ ** $p=0,0010$

Мінімальні значення ΔCrSO_2 в перші 24 години ТГ у дітей з дифузним ішемічним ураженням мозку

При проведенні біполярного моніторингу у здорових доношених новонароджених показники церебральної оксиметрії становили $79,2 \pm 4,06\%$ в лівій півкулі і $84,89 \pm 5,1\%$ правій (Симонова А.В., Естрин В.В., Каушанская Е.Я. 2011)



Перспективні методи нейропротекції

Клінічні випробування	Доклінічні дослідження	Нейропротективні стратегії, як додаток до ТГ
- Еритропоетин, дарбепоетин - Стовбурні клітини - Мелатонін - Моносіалогангліозид - Ксенон - Алопуринол - Топірамат - Сульфат магнію	- Каннабіноїди - Азитроміцин - Аргон - Дистанційне ішемічне посткондиціонування* - Реанімація зі збереженням плацентарним кровотоком*	Melatonin for Neuroprotection Following Perinatal Asphyxia - Neonatal Erythropoietin And Therapeutic Hypothermia Outcomes in Newborn Brain Injury (NEATO) - Neuroprotective Effects of Hypothermia Combined With Inhaled Xenon Following Perinatal Asphyxia (TOBYXe) Darbe Administration in Newborns Undergoing Cooling for Encephalopathy (DANCE) - Safety and Efficacy of Topiramate in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated With Hypothermia (NeoNATI) Dexmedetomidine Pharmacokinetics in Neonates During Therapeutic Hypothermia

Запобігання реперфузії – реанімація зі збереженим плацентарним кровообігом

Модель – недоношені ягнята з асфіксією

Polglase G.R., Blank D.A., Barton S.K., et al. Physiologically based cord clamping stabilises cardiac output and reduces cerebrovascular injury in asphyxiated near-term lambs. Arch. Dis. Child.-Fetal Neonatal Ed. 2018;103:F530–F538.

Smolich J.J., Kenna K.R., Cheung M.M. Onset of asphyxial state in nonrespiring interval between cord clamping and ventilation increases hemodynamic lability of birth transition in preterm lambs. J. Appl. Physiol. 2015;118:675–683.

Модель – недоношені ягнята без асфіксії

Polglase G.R., Dawson J.A., Kluckow Met al. Ventilation Onset Prior to Umbilical Cord Clamping (Physiological-Based Cord Clamping) Improves Systemic and Cerebral Oxygenation in Preterm Lambs. PLoS ONE. 2015;10:e0117504.

Lio A., Aurilia C., Zahra V. et al. Ventilation Prior to Umbilical Cord Clamping Improves Cardiovascular Stability and Oxygenation in Preterm Lambs After Exposure to Intrauterine Inflammation. Front. Pediatr. 2018;6:286.

Незалежно від потреби в проведенні НМС чи введення адреналіну, практика перетискання пуповини перед вентиляцією призводить **до рикошетної гіпертензії**, яка розвивається після повернення спонтанної циркуляції.

Ця гіпертензія пов'язана з маркерами церебрального ушкодження (екстравазація білка, ушкодження щільних контактів білої та сірої речовини)

Перетискання пуповини призводить до збільшення мозкового кровотоку, систолічного тиску, екстракції кисню в мозку

Первинна реанімація зі збереженим плацентарним кровообігом (клемування пуповини на фізіологічній основі, physiological-based cord clamping)

Методи і обладнання для проведення реанімації новонароджених зі збереженим пуповинним кровотоком

- Brouwer E., Knol R., Vernooij A.S.N., et al. Physiological-based cord clamping in **preterm infants** using a new purpose-built resuscitation table: A feasibility study. Arch. Dis. Child.-Fetal Neonatal Ed. 2018
- Duley L., Dorling J., Pushpa-Rajah A., Oddie S.J., et al. Cord Pilot Trial Collaborative Group. Randomised trial of cord clamping and initial stabilisation at **very preterm birth**. Arch. Dis. Child.-Fetal Neonatal Ed. 2018;103:F6–F14.
- Winter J., Kattwinkel J., Chisholm C., et al. Ventilation of **Preterm Infants** during Delayed Cord Clamping (VentFirst): A Pilot Study of Feasibility and Safety. Am. J. Perinatol. 2016;34:111–116.
- Blank D.A., Badurdeen S., Kamlin C.O.F., et al. Baby-directed umbilical cord clamping: A feasibility study. Resuscitation. 2018;131:1–7. (ГВ>32 тиж.)

Гіпотеза

➤ Якщо плацентарний кровотік є збереженим, він може послабити «рикошетну» цереброваскулярну гіпертензію

➤ Нема досліджень, які б оцінювали цей підхід при первинній реанімації доношених дітей з асфіксією при народженні

Ішемічне посткондиціонування (ischemic preconditioning, «загартовування ішемією»)

- Метод ґрунтується на тому, що тканини можуть бути захищені від реперфузійного пошкодження за допомогою коротких епізодів ішемії і реперфузії
- Доведено, що дистанційне ішемічне посткондиціонування захищає мозок дорослого і новонародженого в моделі гіпоксії-ішемії у тварин при негайному застосуванні на тлі реперфузії або із затримкою до 24 годин
- Молекулярний механізм дії, ймовірно, включає вплив розчинних факторів, що вивільняються з ішемізованих тканин
- 12 зареєстрованих клінічних випробовувань у дорослих (використовується модифікована манжета на руці). В тваринних моделях - пахові манжети для оклюзії стегнових артерій

Ezzati M, Bainbridge A, Broad KD, et al. Immediate remote ischemic postconditioning after hypoxia ischemia in piglets protects cerebral white matter but not grey matter. J Cereb Blood Flow Metab. 2016;36(8):1396-1411.

Drunalini Perera PN, Hu Q, Tang J, et al. Delayed remote ischemic postconditioning improves long term sensory motor deficits in a **neonatal hypoxic ischemic rat** model. PLoS ONE. 2014;9:e90258.

Клінічні стратегії запобігання реперфузійним ушкодженням

Критерії відбору для ТГ

Корекція гемодинамічної нестабільності (гіпотонія, метаболічний ацидоз, легенева гіпертензія)

Стратегії призначення інотропів, пресорів, параметрів інфузії, стратегій респіраторної підтримки, седації

Таргетинг – вибір пацієнтів для ТГ

- Перинатальне системне запалення може відігравати ключову сенсibiliзуючу роль для гіпоксично-ішемічного ушкодження і робити проведення ТГ менш ефективним
- **Розмежування пацієнтів з запальним статусом вважається потенційним способом виявлення пацієнтів, що не відповідають на гіпотермію**

Juul S. E., Fleiss B., Mcadams R. M. Avery's Diseases of the Newborn (Tenth Edition), 2018, 910-921.

Fleiss B, Tann CJ, Degos V, et al. Dev Med Child Neurol. 2015;57(suppl 3):17-28.

108 доношених новонароджених з асфіксією: 67 з важкою, 31 з помірною.

В анамнезі матері відсутні хоріоамніоніт, фебрильна температура під час пологів, безводний період довше 17 год. без призначення антибіотиків, важкі гострі інфекційні захворювання на момент пологів

Гістологічне дослідження плацент:

діти з тяжкою асфіксією без клінічних ознак інфекції - ознаки запалення в тканинах плаценти (ексудативний мембраніт, ексудативний хоріодендрит, ексудативний вілузит, т.д.) у 5 з 11

діти з помірною асфіксією без ознак інфекційної патології - ознаки запалення не були виявлені (p=0,0005).

Доношені новонароджені з важкою асфіксією та інфекційною патологією (16 дітей) на 3-тю добу мали достовірно нижчі показники ІР передньої мозкової артерії у порівнянні з новонародженими з тяжкою асфіксією без інфекційних проявів

(0,43±0,03 проти 0,52±0,04, p<0,05).

Гіпотеза – використання «протизапальних» агентів

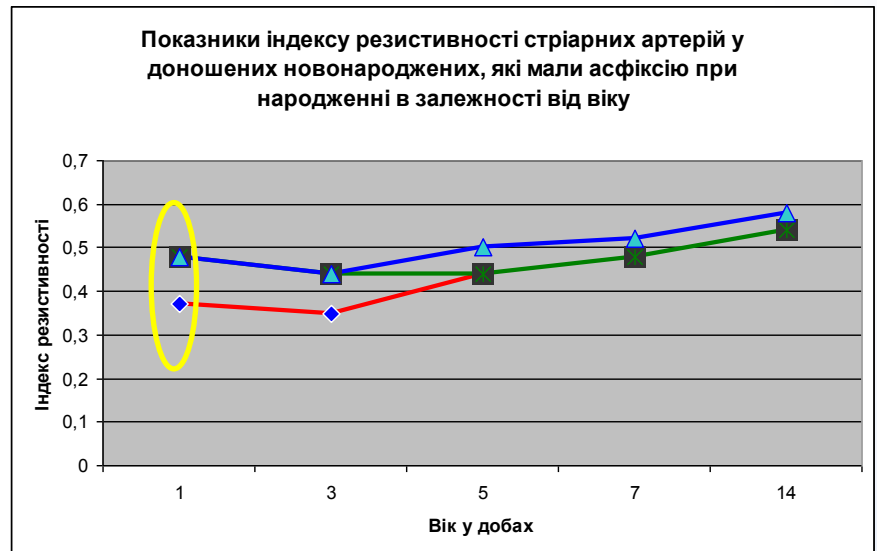
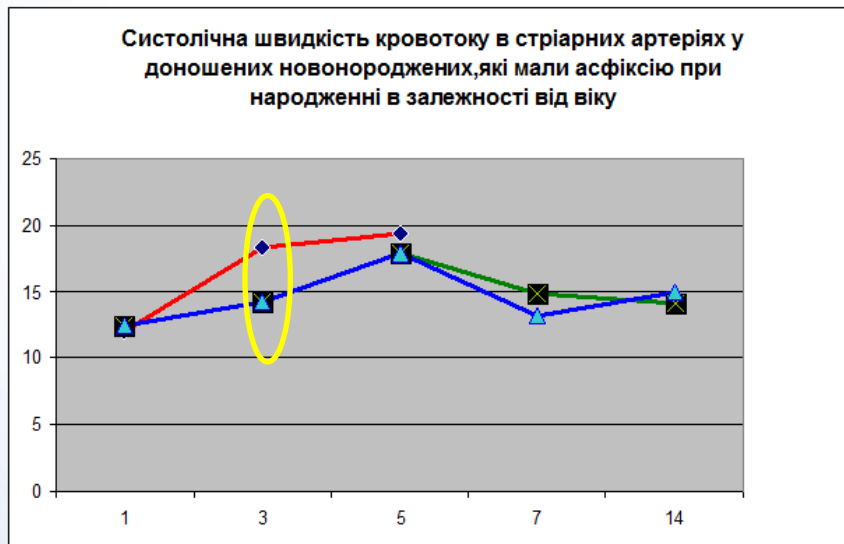
Показники МК – критерій відбору для ТГ

115 доношених новонароджених з асфіксією:

перша група - 20 померлих протягом 3-11 діб;

друга група - 42 дитини з ознаками деструктивних ушкоджень мозку;

третя група - 53 дитини без ознак деструктивних змін мозкової тканини внаслідок ГІЕ



По осі абсцис – вік в добах, по осі ординат – швидкість кровотоку в см/с.

Червоним – показники першої групи, зеленим – другої групи, синім – третьої групи.

Модель дифузного ішемічного ушкодження



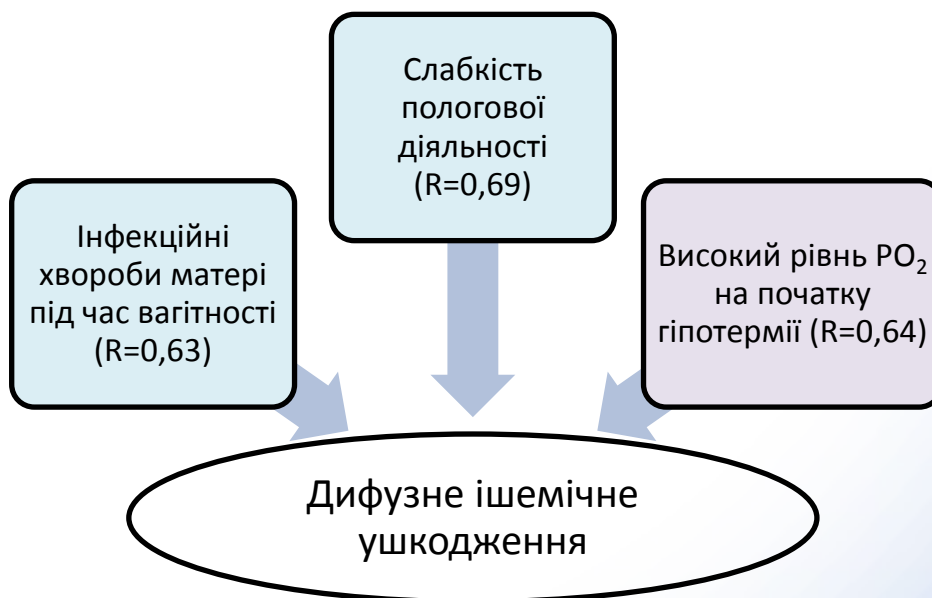
Індекс резистентності (ІР) ПМА дітей з дифузним ішемічним ураженням мозку		
ІР ПМА	Нормотермія (n=12)	Гіпотермія (n=11)
ІР 1-го дня	0,66±0,05	0,64±0,03
ІР 3-го дня*	0,53±0,05	0,65±0,04
ІР 5-го дня	0,57±0,13	0,57±0,07
ІР 7-го дня	0,69±0,03	0,65±0,03

* –Kruskal-Wallis test (H=5,248447, p =0,0220)

обумовлюється

- "первинними" ушкодженнями, які призводять до глобальної загибелі нейронів
- ушкодженнями, фаза терапевтичного вікна при яких закінчилась до моменту народження

Davies A, Wassink G, Bennet L *Neural Regen Res* 2019;14:1678-83.

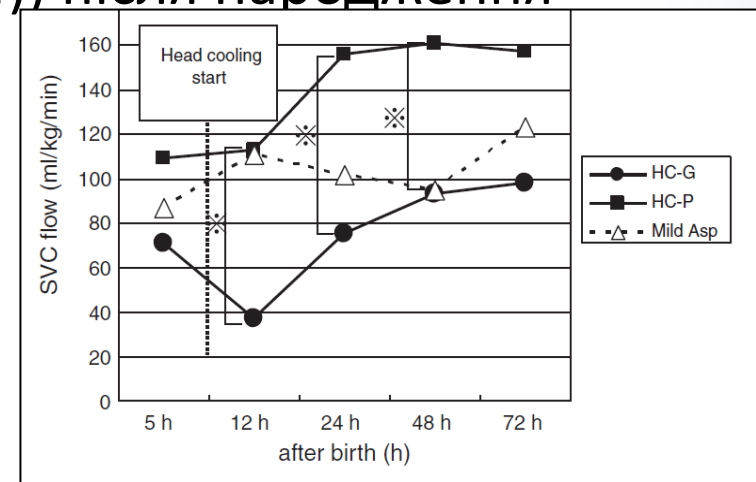


**Відносний внесок гемодинамічної
нестабільності в постасфіктичному періоді
залишається не до кінця зрозумлим;
більшість клініцистів «відчувають
потребу» насамперед лікувати
«ймовірно» низький АТ або низький
серцевий викид на основі традиційних
точок зору.**

Показники кровотоку верхньої порожнистої вени (SVC) та короткотермінові наслідки ГІЕ при терапевтичній гіпотермії

- Короткотермінові наслідки – ішемічне ураження базальних гангліїв, дифузне ішемічне ураження
- В групі без ушкоджень мозкової тканини кровотік SVC був нижчим, ніж у дітей з деструкцією через 12 год ($36,9 \pm 7,7$ проти $113,4 \pm 42,4$ мл/кг/хв ($p=0,01$), 24 год ($75,2 \pm 25,3$ проти $155,6 \pm 45,7$ мл/кг/хв ($p=0,03$)) і 48 год ($92,5 \pm 34,2$ проти $161,1 \pm 46,7$ мл/кг/хв ($p=0,04$)) після народження

Потік SVC зменшувався при початку гіпотермії у дітей з ісприятливим виходом, і збільшувався у дітей з несприятливим



※: statistically significant

Чи покращує обмеження рідини результат у немовлят із ГІЕ?

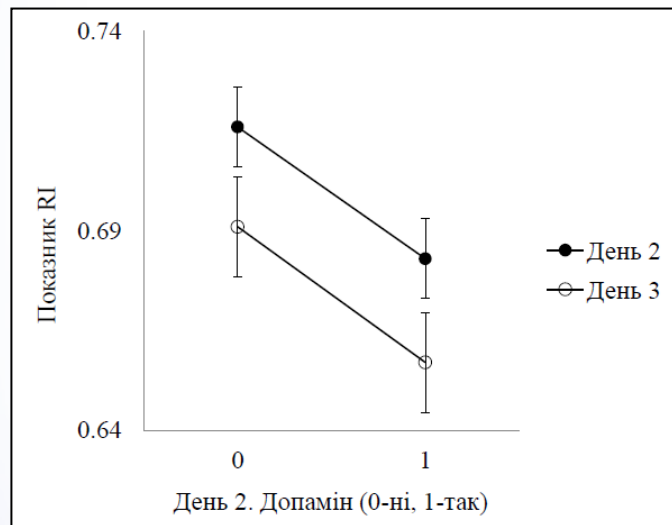
Пілотне рандомізоване контрольоване випробування

	Обмеження рідини (n = 40). M $\pm$ SD or n (%)	Без обмеження (n = 40). Mean $\pm$ SD or n (%)	p-рівень
Споживання рідини (мл/кг/день)			
День 1	49 $\pm$ 12	64 $\pm$ 6	0.999
День 2	58 $\pm$ 7	81 $\pm$ 5	<0.001
День 3	71 $\pm$ 13	101 $\pm$ 11	<0.001
День 4	85 $\pm$ 14	120 $\pm$ 14	<0.001
Первинні результати			
Тяжка ГІЕ	4 (10%)	5 (12%)	>0.999
Помірна ГІЕ	36 (90%)	35 (88%)	>0.999
DASII < 70	3 (8%)	0	0.24
Death 7	(18%)	3 (8%)	0.31
Death or DASII score < 70	10 (26%)	3 (8%)	0.065

DASII (Developmental Assessment Scale for Indian Infants) у 6-місячному віці

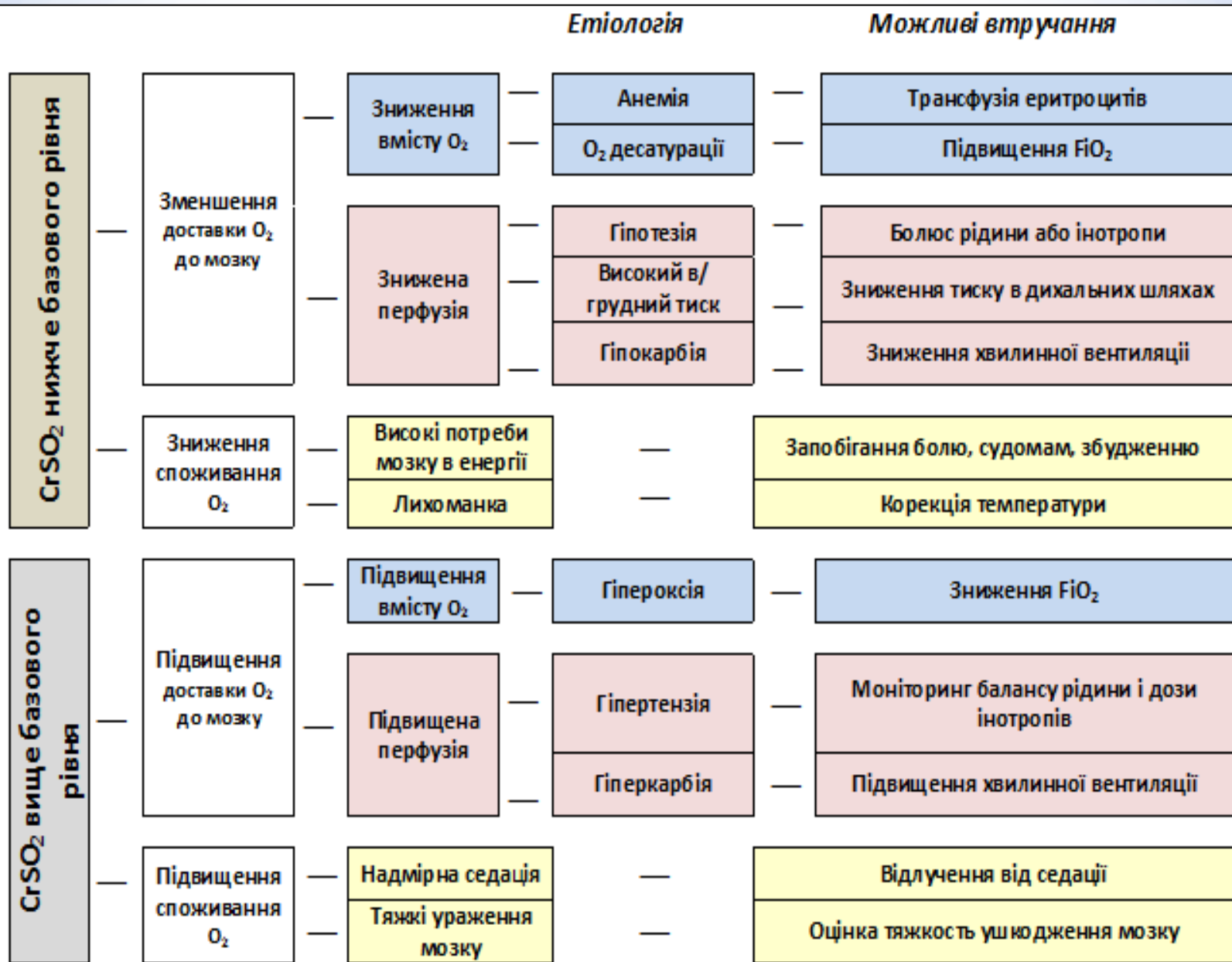
Інотропи під час ТГ

Протягом перших трьох діб гострого періоду ГІЕ добутамін та/або допамін використовувались з метою підтримки цільового середнього артеріального тиску (≥ 35 -45 мм рт.ст.)



Застосування допаміну, як препарату інотропної та вазопресорної дії, не тільки не покращує мозковий кровотік, а й, навпаки, призводить до негативної динаміки доплерівських індексів церебральної перфузії.

- При введенні допаміну на 2 день лікування не було відмінностей відносно системної гемодинаміки, але індекси церебральної перфузії достовірно погіршились
- На 2 день дослідження у порівнянні з добутаміном у групі дітей, які отримували допамін (n=117), були статистично нижчими ІР (0,68 [0,61-0,75] проти 0,73 [0,65-0,79], $p=0,016$) в групі без допаміну (n=88)
- На 3 добу спостереження в групі допаміну було істотно нижчим значення ІР (0,66 [0,57-0,71] проти 0,67 [0,61-0,74], $p=0,028$)



Висновки

- В останні роки відмічається прогрес в розумінні механізмів ішемічно-реперфузійного ушкодження головного мозку
- Погано вивченими залишаються практичні аспекти зв'язку між зміненою церебральною гемодинамікою та неврологічним здоров'ям
- Необхідні подальші дослідження, які будуть корисними для розробки ефективних терапевтичних технологій
- Інструменти «приліжкової» оцінки стану церебральної гемодинаміки в режимі реального часу, «персоналізація» стратегій клінічного ведення дають можливість поліпшення результатів лікування вже зараз
- **Корекція терапевтичної стратегії насамперед буде стосуватись тих втручань, які можуть причинити до різкої гіпо- чи гіперперфузії**

Дякую за увагу!