

Пуповинная кровь в лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных

Значительные успехи современной регенеративной медицины заложили фундамент нового направления – терапевтического применения пуповинной крови при различных заболеваниях, в том числе в детской онкогематологии, неврологии, кардиологии, неонатологии. Долгие годы одной из нерешенных проблем неонатологии являются гипоксически-ишемические повреждения нервной системы у новорожденных, которые могут иметь тяжелые отдаленные последствия, в том числе приводить к развитию детского церебрального паралича (ДЦП).



Современные возможности предупреждения и лечения гипоксически-ишемических повреждений нервной системы у новорожденных в беседе с корреспондентом газеты «Здоров'я України»

осветила главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Неонатология», заведующая кафедрой неонатологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Елизавета Евгеньевна Шунько.

– Какое место в современной неонатологии занимает проблема перинатальной асфиксии?

– Несмотря на значительные успехи в развитии технологий клинического мониторинга и изучения патологии плода и новорожденного, перинатальная асфиксия, или, более точно, гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), остается тяжелым состоянием, ассоциирующимся с высокими уровнями смертности, долгосрочной заболеваемости и риском инвалидизации. Частота данной патологии составляет, по данным разных авторов, от 2 до 5% у доношенных новорожденных. Поражения центральной нервной системы (ЦНС) также являются важной проблемой у недоношенных детей.

Понимание нейрпатифизиологии ГИЭ, по данным Tonse N.K. Raju (2003), претерпело значительные изменения. В зависимости от причины ГИЭ у одного и того же пациента могут обнаруживаться несколько типов повреждений. Важное условие в нейрпатологическом процессе – степень зрелости мозга в момент действия повреждающего фактора. У недоношенного ребенка происходит повреждение в области зародышевой матрицы, приводящее к возникновению кровоизлияния в субэпендимальной зоне, зародышевом матриксе или желудочках мозга. У доношенного ребенка патология сосредоточена преимущественно в коре головного мозга и базальных ганглиях. Наиболее типичные изменения представлены в виде селективного нейронного некроза. Главные места, где происходит некроз, – кора мозга, дисэнцефальная область, базальные ганглии, ствол мозга и мозжечок. Указанные повреждения сопровождаются такими клиническими признаками, как нарушение сознания, судороги, мышечная гипотония или повышение мышечного тонуса, двигательные расстройства, глазодвигательные нарушения, трудности кормления.

Следует отметить, что при тяжелых ГИЭ летальность превышает 50%, более половины детей умирают в первый месяц жизни. Часть детей с тяжелыми неврологическими нарушениями умирают в младенчестве от аспирационной пневмонии и других инфекций. Среди младенцев, выживших после тяжелой ГИЭ, наиболее частыми причинами инвалидности являются эпилепсия, ДЦП. Эти дети требуют специальных ухода и реабилитации в профильных клиниках, где возможно проведение комплекса координированных мер по решению подобных медико-социальных проблем.

Частота развития отдаленных последствий ГИЭ зависит от степени ее выраженности. До 80% детей, выживших после тяжелой ГИЭ, как известно, имеют серьезные

неврологические проблемы, 10-20% – среднетяжелые. Среди детей, которые выживают после среднетяжелой ГИЭ, приблизительно у 30-50% развиваются серьезные долгосрочные неврологические осложнения, у 10-20% – незначительные нарушения в психоэмоциональном и когнитивном развитии. У детей с умеренной ГИЭ чаще всего отсутствуют тяжелые осложнения со стороны ЦНС.

Даже при отсутствии очевидных неврологических симптомов в периоде новорожденности в дальнейшем у таких детей могут наблюдаться функциональные отклонения. В группе школьников, перенесших умеренную ГИЭ, 15-20% детей имели значительные трудности в обучении даже при отсутствии явных симптомов повреждения мозга. Все дети, которые перенесли среднетяжелую или тяжелую ГИЭ, должны наблюдаться у детского невролога.

– Какими методами терапии располагает современная неонатология для лечения и предупреждения ГИЭ?

– Специфического лечения ГИЭ не существует. Стратегическими задачами перинатальной медицины являются предупреждение рождения ребенка в состоянии асфиксии, эффективная помощь ребенку при рождении, интенсивная терапия. После купирования судорог особую важность имеет поддерживающая терапия. Элементами поддерживающей терапии выступают:

- обеспечение адекватных вентиляции, перфузии и метаболического статуса (состояния обмена веществ); большинство новорожденных с ГИЭ в течение первых недель жизни нуждаются в респираторной поддержке;
- предупреждение гипоксии, гипер- и гипокпапии;
- поддержание стабильного газового состава крови и кислотно-основного состояния в физиологических границах;
- поддержание стабильной гемодинамики, артериального давления для обеспечения оптимальной перфузии головного мозга;
- контроль водно-электролитного обмена, энтерального и парентерального питания для обеспечения адекватного поступления энергетических субстратов.

В настоящее время отсутствуют какие-либо эффективные средства фармакологической защиты головного мозга новорожденных с ГИЭ. С этой целью применяются системная (общая) гипотермия или локальная крианио-церебральная гипотермия, которые требуют своевременного применения в первые 6 часов жизни. В Украине методы системной и крианио-церебральной гипотермии еще не получили повсеместного распространения, хотя являются эффективными как в лечении ГИЭ, так и в профилактике ее осложнений и отдаленных неблагоприятных последствий.

На сегодня теоретически обоснована (в экспериментах на животных) эффективность применения пуповинной крови в лечении ГИЭ с целью замещения дефектных и погибших нейронов. Позитивные результаты таких исследований позволили неонатологам из Университета Дюка (США), Национального университетского госпиталя (Сингапур), Университетского госпиталя им. доктора Хосе Гонсалеса зарегистрировать и проводить независимо друг от друга клинические испытания по применению аутологической пуповинной крови в лечении ГИЭ у новорожденных. Мы внимательно следим за результатами данных работ; учитывая безопасность методов получения и применения пуповинной

крови для матери и новорожденного, планируется рассмотрение возможности проведения аналогичного исследования в Украине.

Известно, что пуповинная кровь успешно применяется в лечении многих заболеваний как у взрослых, так и у детей на протяжении более чем 20 лет. В мире выполнено более 20 000 трансплантаций пуповинной крови (J. Kurtzberg, 2009), в том числе 8000 аллогенных, большая часть из них – в США. Хранение пуповинной крови в национальных криобанках является одним из приоритетных направлений в обеспечении национальной безопасности США. Кроме того, в Соединенных Штатах огромное внимание уделяется хранению пуповинной крови для малых этнических групп, чтобы в случае заболевания члену такой популяции легче было найти подходящего донора.



О перспективах применения пуповинной крови в педиатрии и неонатологии рассказали главный врач Института клеточной терапии, доктор медицинских наук Юрий Васильевич Гладких и заместитель директора по общим вопросам ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины» Петр Игоревич Немтинов.

– Каковы перспективы применения пуповинной крови в лечении ГИЭ и ее отдаленных последствий?

– Неэффективность фармакологических методов, высокая стоимость, а также техническая сложность методов гипотермии, высокая частота тяжелых, инвалидизирующих осложнений в лечении гипоксически-ишемических повреждений головного мозга новорожденных заставили ученых искать новые пути решения этой сложной проблемы. Клеточная терапия, в том числе использование пуповинной крови человека, в экспериментах на животных показала эффективность при ГИЭ (по всему миру проведено более 10 исследований на различных видах животных). Теоретическое обоснование, позитивные результаты исследований на животных, а также успешный опыт эффективного и безопасного применения пуповинной крови у взрослых и детей с различной патологией, в основном онкогематологической, позволили неонатологам начать разработку методов лечения ГИЭ при помощи пуповинной крови. В настоящий момент зарегистрировано в Управлении по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) и проводится клиническое испытание № NCT00593242 «Пуповинная кровь для лечения ГИЭ», которое имеет целью оценить эффективность трансфузии аутологической стволочных клеток пуповинной крови у новорожденных с ГИЭ на протяжении первых 14 дней жизни. Исследования в этой же области проводятся Национальным медицинским госпиталем в Сингапуре и Университетским госпиталем им. Хосе Гонсалеса в Мексике; еще одно испытание должно оценить эффективность применения аутологической пуповинной крови у недоношенных новорожденных. В США и других странах родители или государство позаботились о сохранении пуповинной крови детей при рождении, поэтому в криобанках имеется универсальный пластический материал для лечения многих

заболеваний, в том числе такого тяжелого последствия ГИЭ, как ДЦП. Наличие депозитов стволочных клеток пуповинной крови позволило детским неврологам из США и ряда других стран начать исследования по применению пуповинной крови (аутологической и аллогенной) для лечения ДЦП. В настоящее время, по данным ClinicalTrials.gov (официальной общемировой базы данных клинических испытаний Национального института здоровья США), зарегистрировано 6 таких исследований.

– Какой механизм действия пуповинной крови при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга новорожденного?

– Точных данных о механизме действия как аутологической, так и аллогенной мезенхимальных клеток пуповинной крови при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга новорожденных нет. В данной ситуации имеет место феномен, когда после внутривенного введения клеток пуповинной крови клинический эффект есть, а самих клеток в очаге поражения не так много, чтобы им можно было приписать все позитивные результаты. Однако считается, что клетки пуповинной крови оказывают нейротропное действие, выделяя специфические медиаторы как в кровотоке, так и при непосредственном контакте с поврежденными нейронами в очаге поражения; вызывают неоваскуляризацию пораженного участка коры головного мозга; взаимодействуют с клетками иммунной системы и оказывают супрессивное влияние на эффекторное звено иммунитета, что в конечном итоге приводит к гибели меньшего числа нейронов в очаге гипоксии-ишемии. Небольшая часть стволочных клеток пуповинной крови проникает непосредственно в место поражения и дифференцируется в клетки глии или нейроны, которые образуют шипиковые синапсы с интактными нейронами реципиента.

– Каковы перспективы применения пуповинной крови при ГИЭ у новорожденных в Украине?

– За 8 лет работы Криобанк пуповинной крови и плаценты Института клеточной терапии создал и успешно развивает широкую сеть своих представительств во всех областных центрах Украины. Мы с уверенностью можем заявить, что в течение 24 ч из любого города, причем не только из областного центра, пуповинная кровь ребенка может быть доставлена к нам в Криобанк для криоконсервирования и дальнейшего хранения с целью применения, в том числе при ГИЭ. С большим интересом мы следим за передовыми научными исследованиями и готовы принимать в них участие. Забор пуповинной крови технически не сложен, безопасен как для матери, так и для новорожденного; трансфузия аутологической пуповинной крови ребенку также не связана с какими-либо тяжелыми осложнениями. Мы хотим идти в ногу с западными коллегами и при участии Министерства здравоохранения Украины, специалистам кафедры неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика, других ведущих научных и клинических центров страны, работающих в этом направлении, планируем инициировать регистрацию и проведение клинического испытания по оценке эффективности применения аутологической пуповинной крови при ГИЭ у новорожденных, а в перспективе и при ДЦП.

Следует отметить, что в РФ метод трансфузии пуповинной крови при ДЦП зарегистрирован Росздравнадзором и разрешен к использованию в клинической практике; главное, чтобы для ребенка хранилась либо собственная пуповинная кровь в криобанке персонального хранения (аутобанке), либо была возможность подобрать донорскую кровь в публичном криобанке. В Украине, к сожалению, отсутствуют публичные криобанки, поэтому родители самостоятельно должны принять решение о сохранении пуповинной крови ребенка в аутобанке.