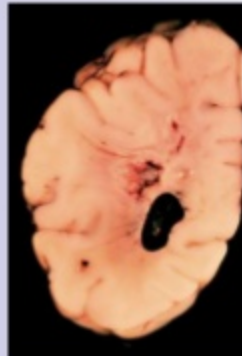




# Нейропротекція у недоношених дітей: надія чи утопія?



Olivier BAUD, MD, PhD  
INSERM U676

Дитяча лікарня Роберта Дебре, Париж, Франція

Міжнародна конференція з неонатології, Київ, 6 березня 2013

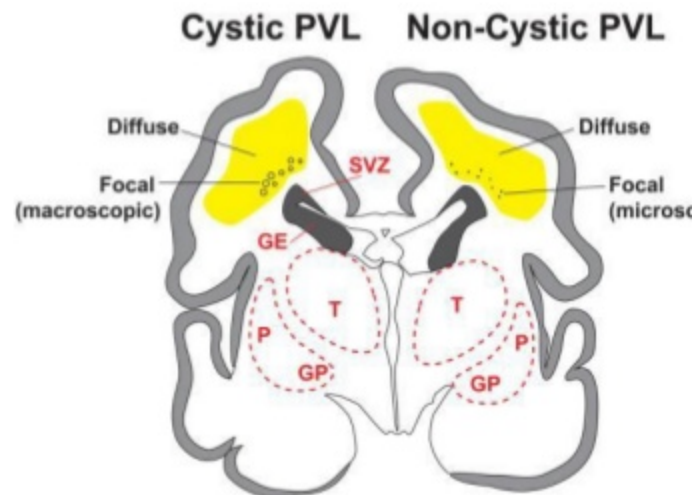
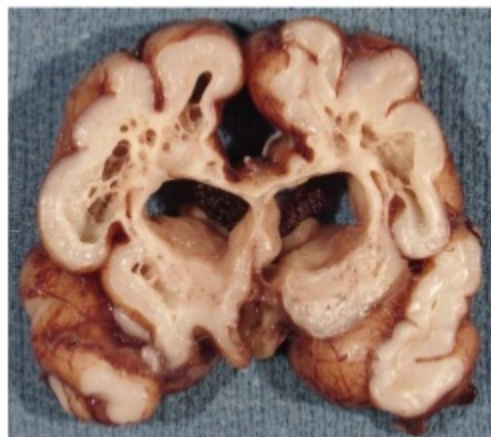
# Ушкодження головного мозку в новонароджених

## ■ Доношені

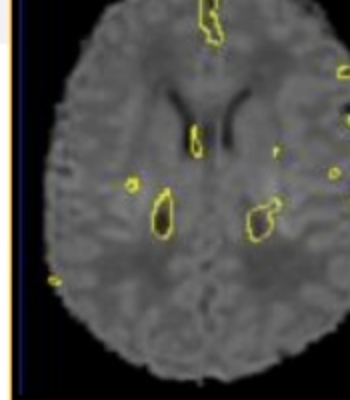
- ☐ ГІЕ
- ☐ Інсульт

## ■ Недоношені

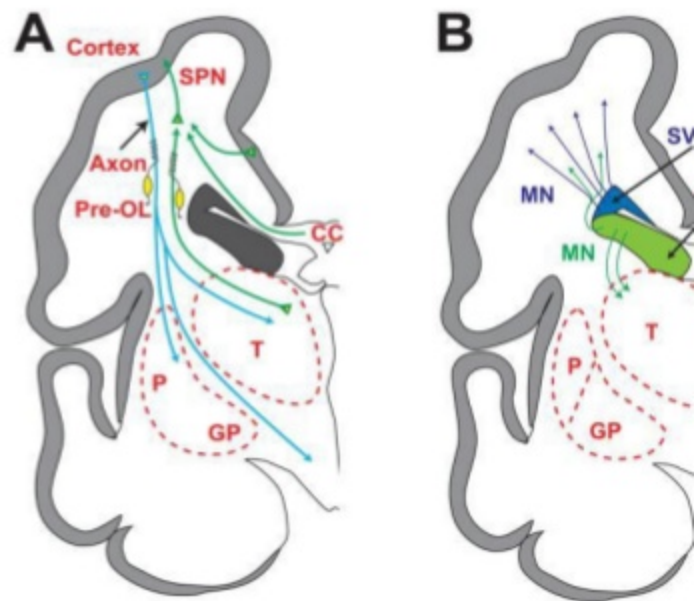
- ☐ Внутрішньшлуночковий/паренхіматозний крововилив ↓
- ☐ Цистозне ушкодження білої речовини ↓
- ☐ Дифузне ушкодження білої речовини ↑



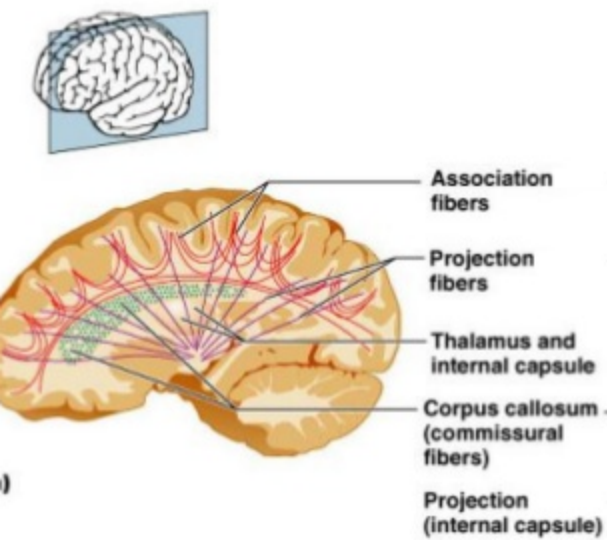
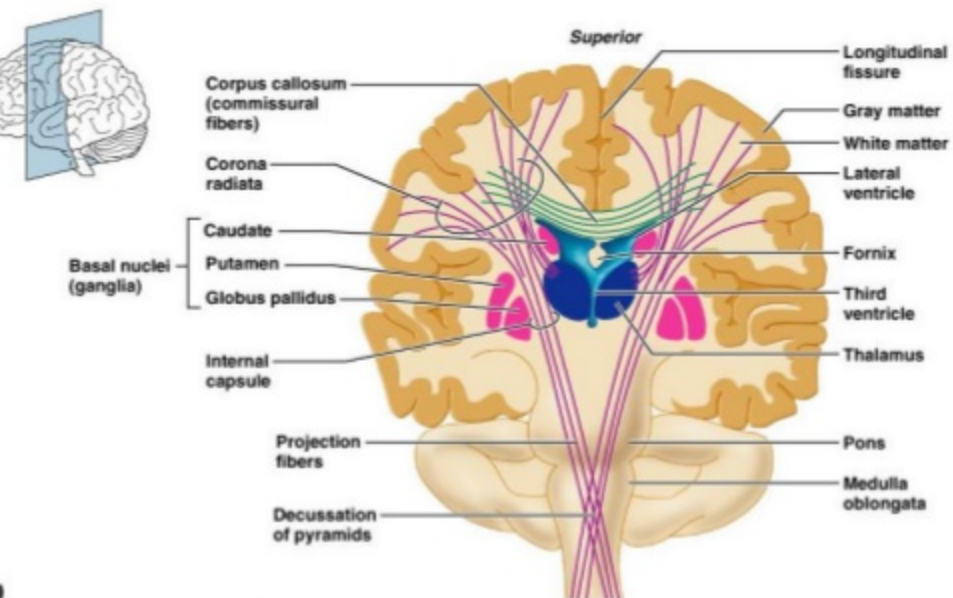
# Нецистозна ПВЛ: “нове” ушкодження білої речовини



- Найчастіше спостерігається у дуже недоношених дітей: ознаки на МРТ виявили у незначно недоношених
- Фактори ризику: ДНМТ-ЕНМТ, перинатальна інфекція/запалення, постнатальні стероїди, БЛД
- Асоціюється з дефектами мієлінізації, залученням SP нейронів, що призводить до зменшення об'єму кори



# Функціональні наслідки ПВЛ



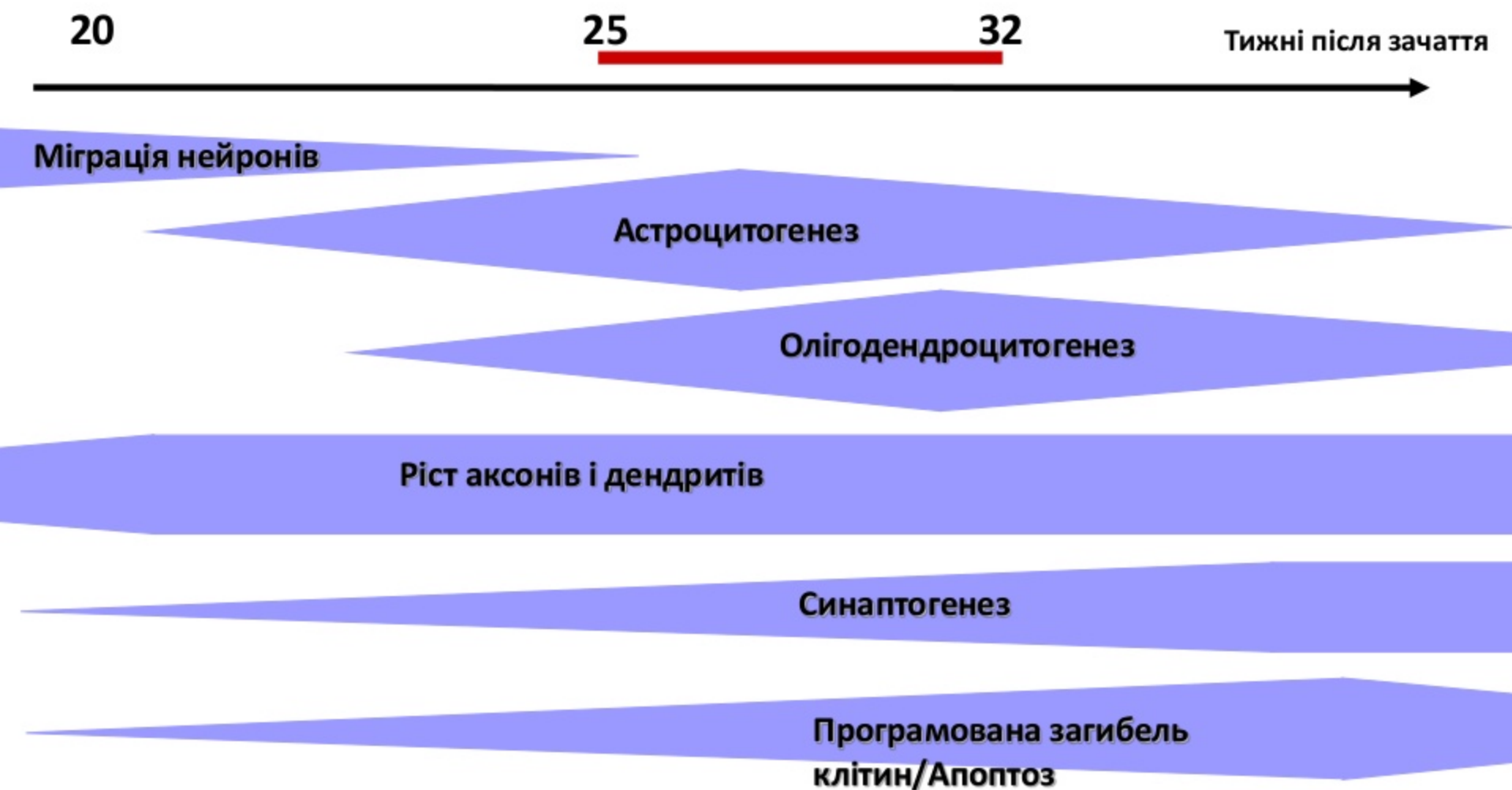
- Руховий дефіцит (незначний)
- Рухова диспраксія
- Порушення зорового сприйняття (зорова променистість)
- Порушення годування та ковтання
- Когнітивні порушення
- Поведінкові дефіцити (СДУГ)
- Психічні розлади (аутизм)+++



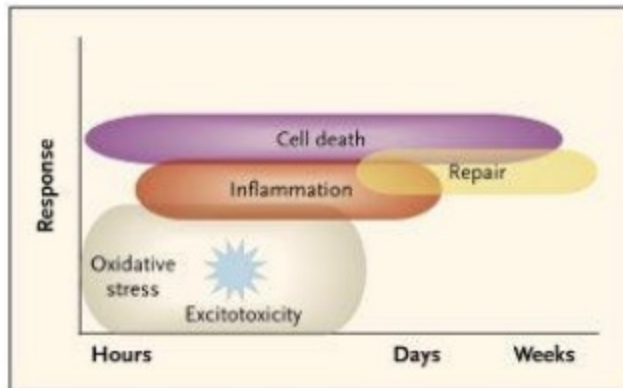
- Травма аксонів (асоціативних і проєкційних)
- Зменшення кількості олігодендроцитів



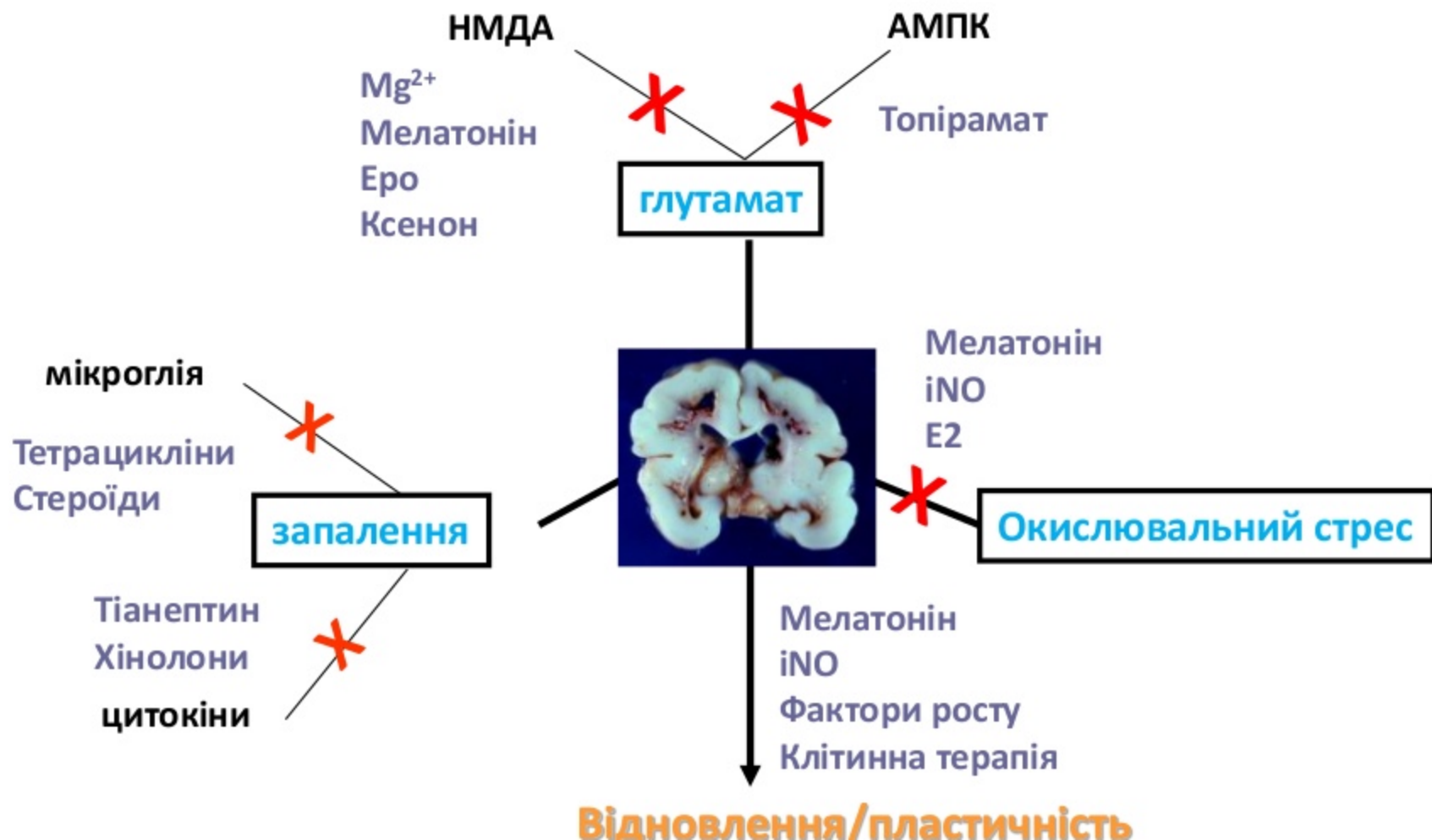
# ПБР і розвиток мозку??



# Перинатальні ушкодження мозку: концепція багатьох уражень ???



# Основні мішені для нейропротекції у недоношених дітей



# Недоліки нейропротекції недоношеного мозку

- Неправильно підібрані молекули
- Недосконалий дизайн або доклінічна модель
- Системна похибка в експериментах ???
- Неправильне обґрунтування /кінцеві точки
- Заплутуючі змінні (стать, температура, догляд, стрес...)
- Методологічні системні похибки (статистична потужність+++, варіабільність...)
- Ті, що відповіли проти тих, хто не відповів
- Хворі проти здорових моделей



# Стратегії перинатальної нейропротекції

## 1- Неочікувані нейропротективні ефекти добре відомих молекул

- Сульфат магнезії
- Оксид азоту
- Антибіотики
- Тіанептін
- Мелатонін
- Еритропоетин
- Аллопуринол
- NAC

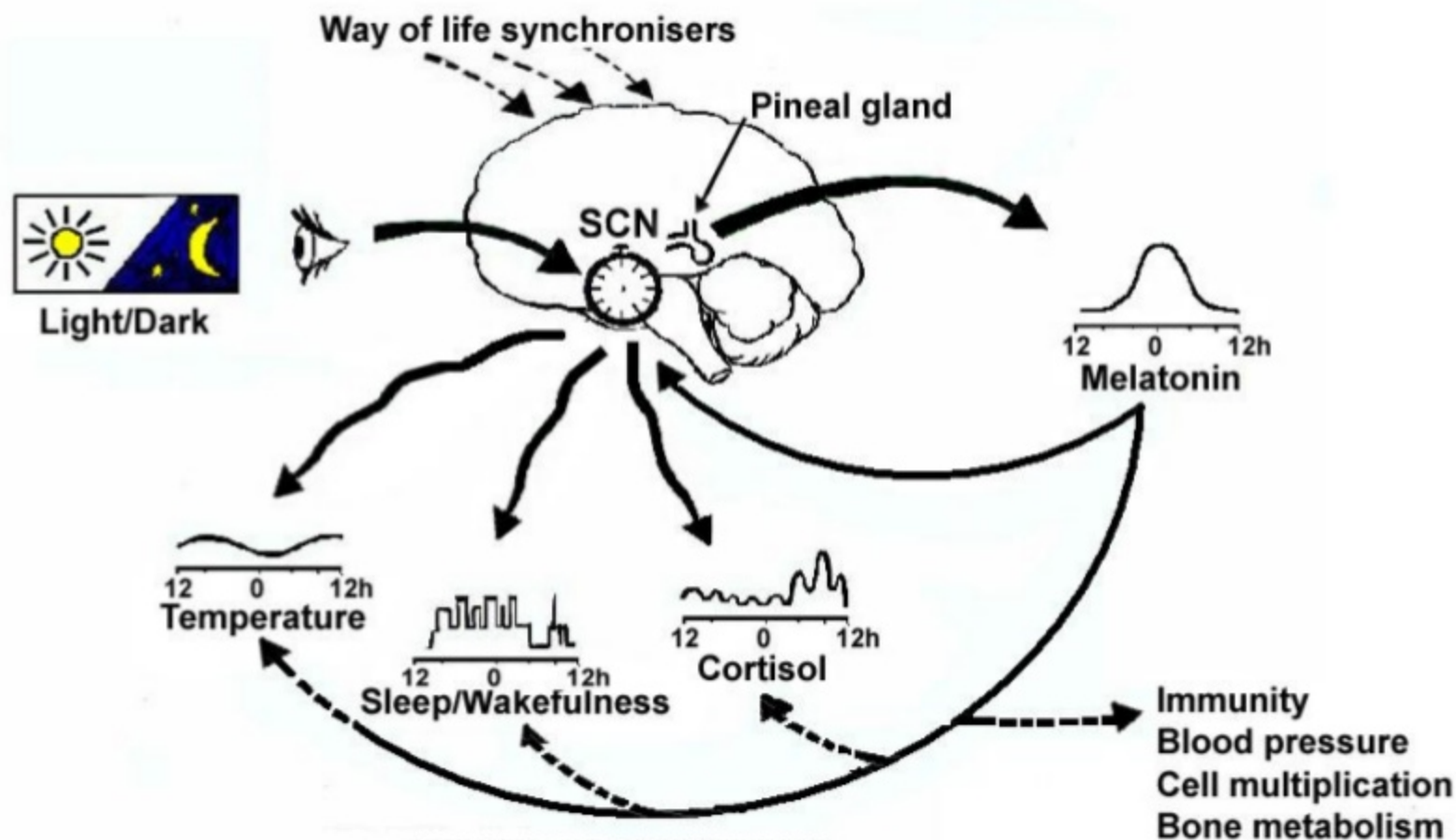
## 2- Нові нейропротективні молекули

- Фактори росту
- В- естрадіол
- АнтагоністA2A рес
- Ксенон

## 3- Нові стратегії нейропротекції

- Екзогенні стовбурові клітини
- Нейральні прогенітори (клітини-попередниці)

## Мелатонін і циркадні ритми



**CIRCADIAN RHYTHMS**

**Відсутність ритмічної секреції у  
новонароджених**

# Мелатонін (РФК+запалення+ексайто)

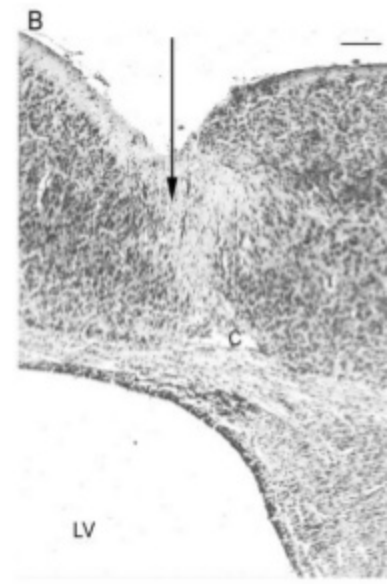
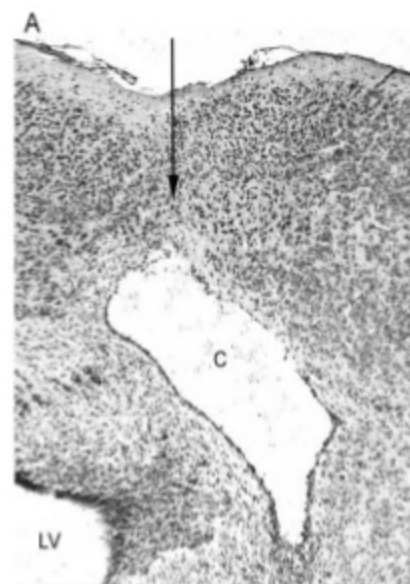
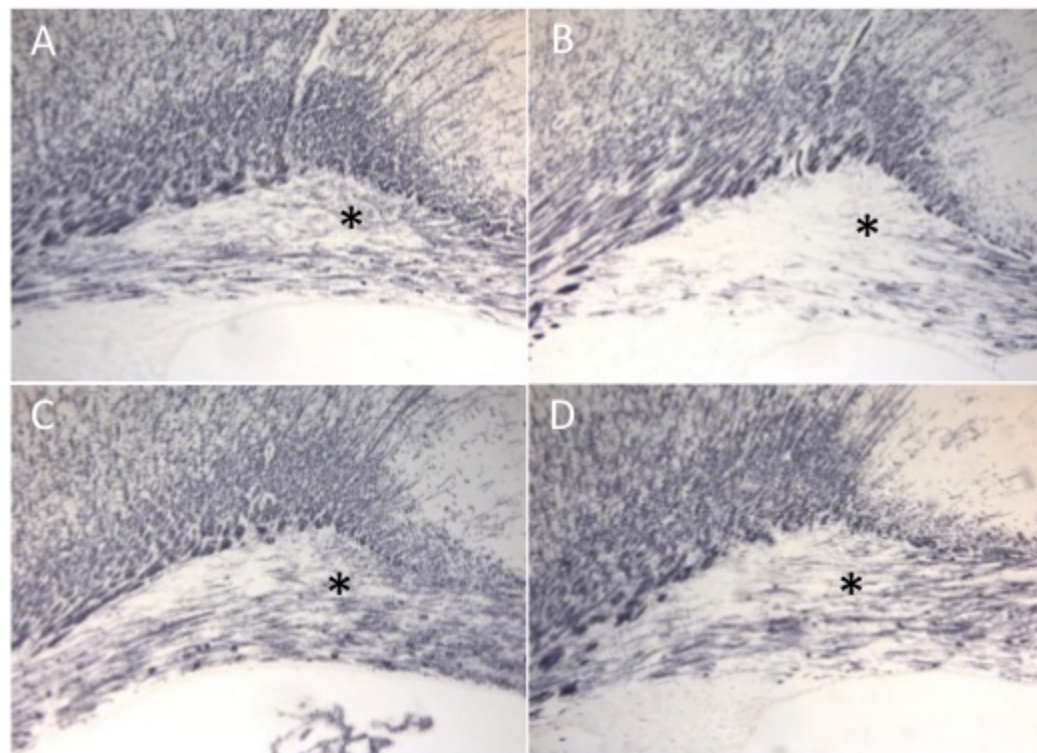


перинатальний окислювальний стрес

ексайтотоксичність

Ctl

RCIU



## Нейропротективні ефекти мелатоніну на тваринних моделях

**Миша P5:** модель ексайтотоксичності

**Щур P7 :** модель гіпоксії-ішемії

**Плід вівці:** модель ішемії

Перивентрикулярне ушкодження  
білої речовини →

Розлади навчання →

**Механізми**

Безпосередній скевенджінг  
вільних радикалів

Дозрівання OLs

Модуляція  
ексайтотоксичності

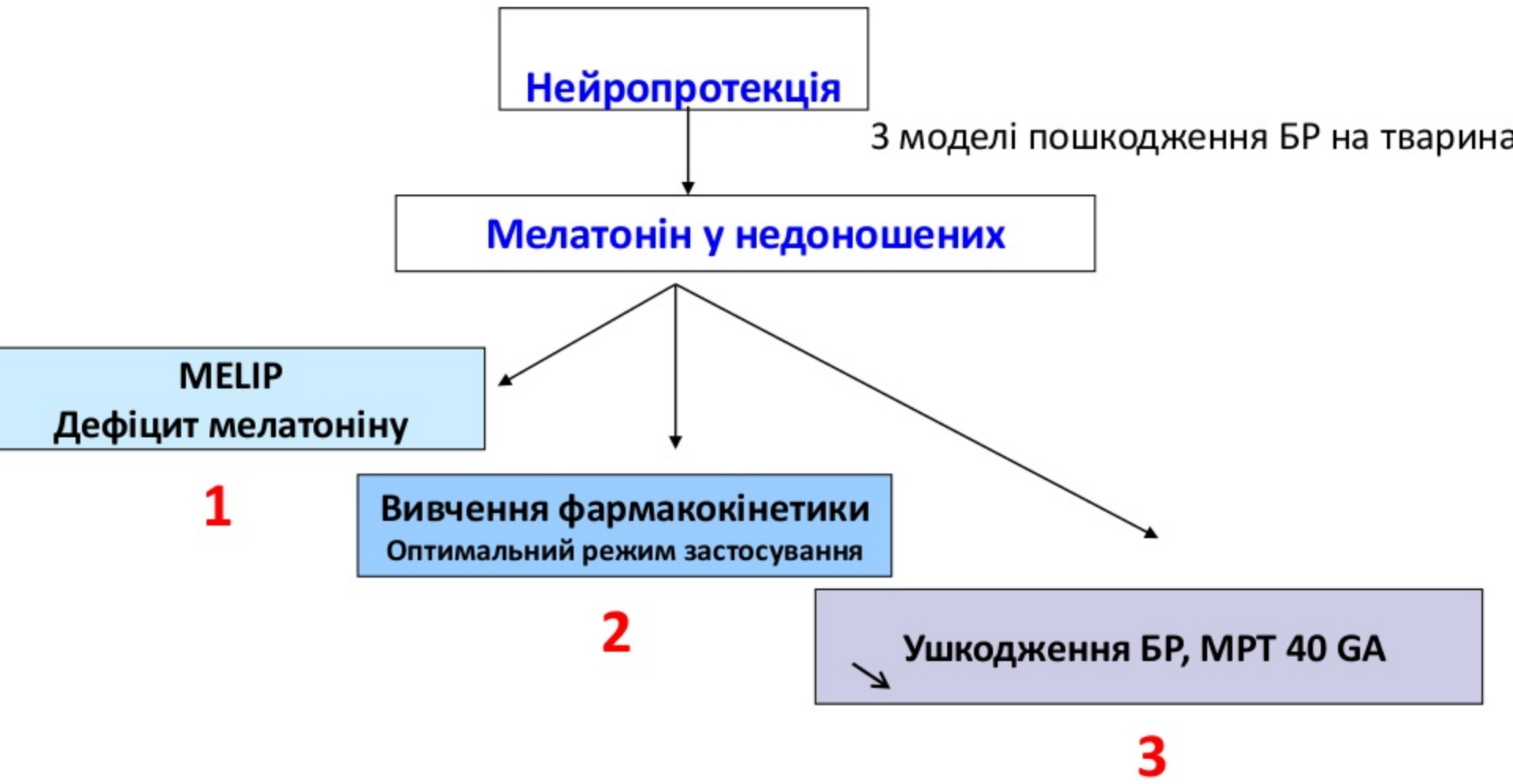
Bousslama et al., 2007

Welin et al., 2007

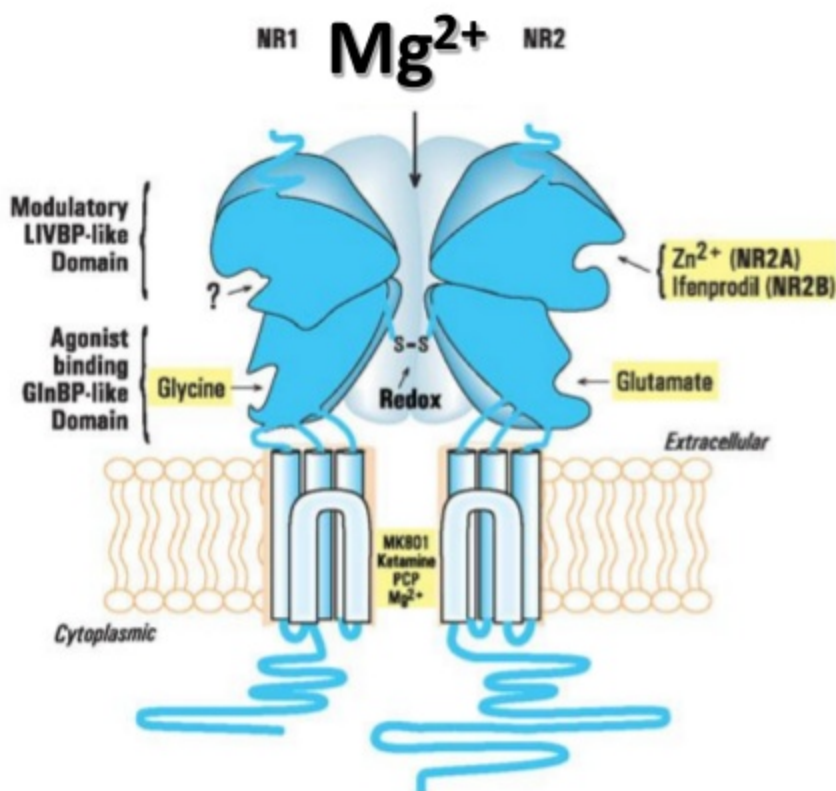
Villapol et al., 2010



**Мелатонін як нейропротектор для недоношених дітей: науково-дослідницька 3х-крокова програма для доведення концепції дослідження**



# Сульфат магнезії (НМДА)



-Блокує НМДА-рецептори

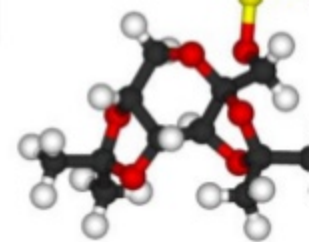
-Доклінічна профілактика БР, що розвивається

-Безпечний для новонароджених, але потенційно викликає побічні ефекти у матерів

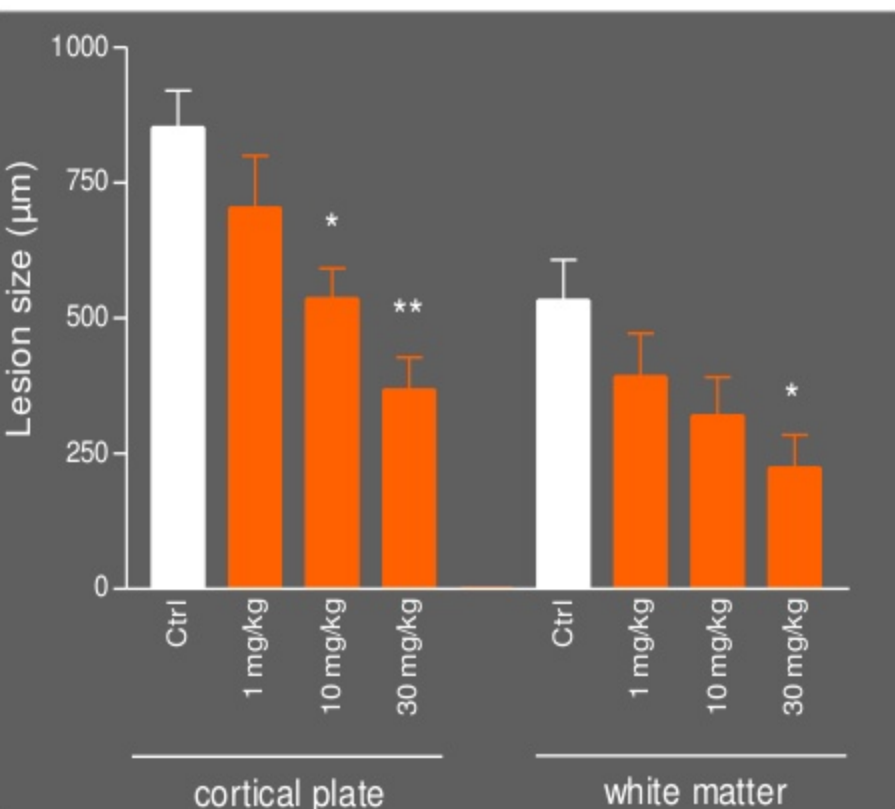
Показана користь (великі рухові дисфункції і ЦП) у недоношених дітей ...але необхідно пролікувати (NNT) = 63 матері, щоб врятувати один ЦП!

-Жодного ефекту у доношених дітей з асфіксією

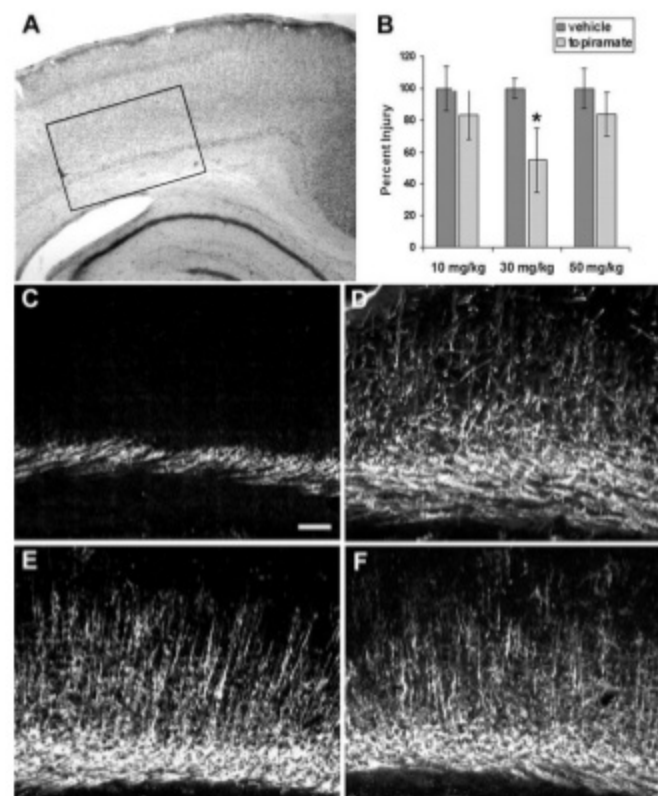
# Топірамат (АМПК)



## Ексайтотоксичність



## Ішемія

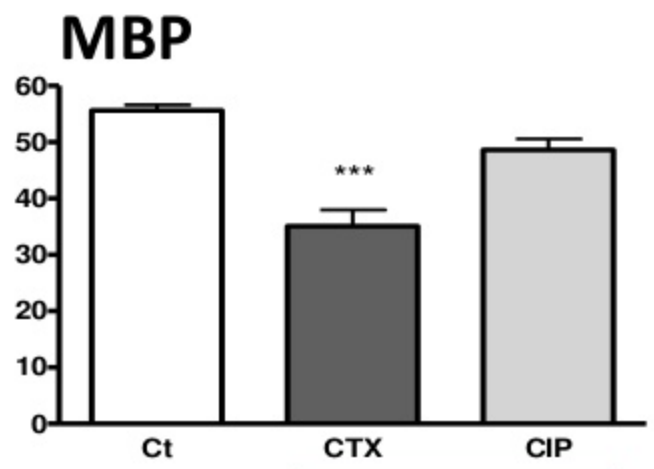
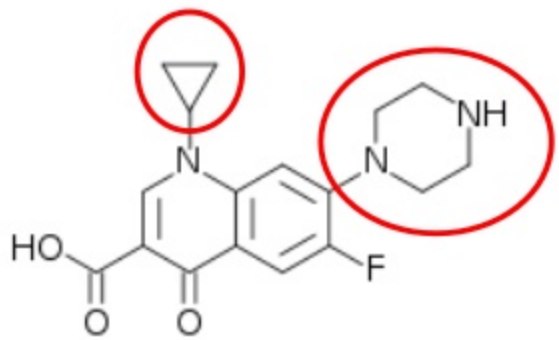
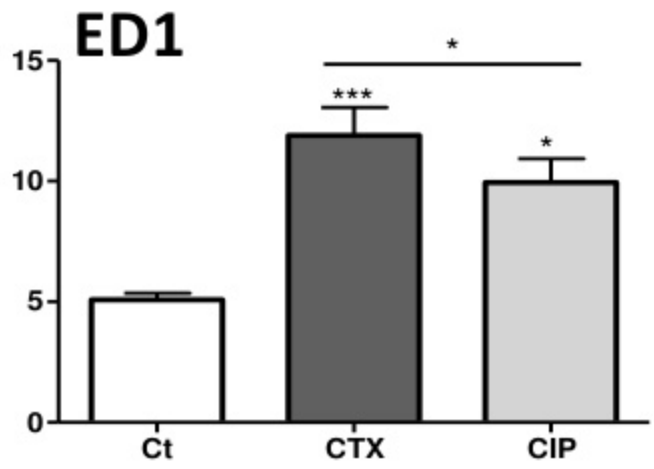


Follett et al., 2000

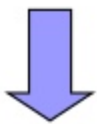
Sfaello et al., 2001



# Фторхінолони (запалення)



- Протизапальний ефект *in situ*
- Дозрівання OL
- Молекулярний детемінант?



Потенційні нові терапевтичні агенти

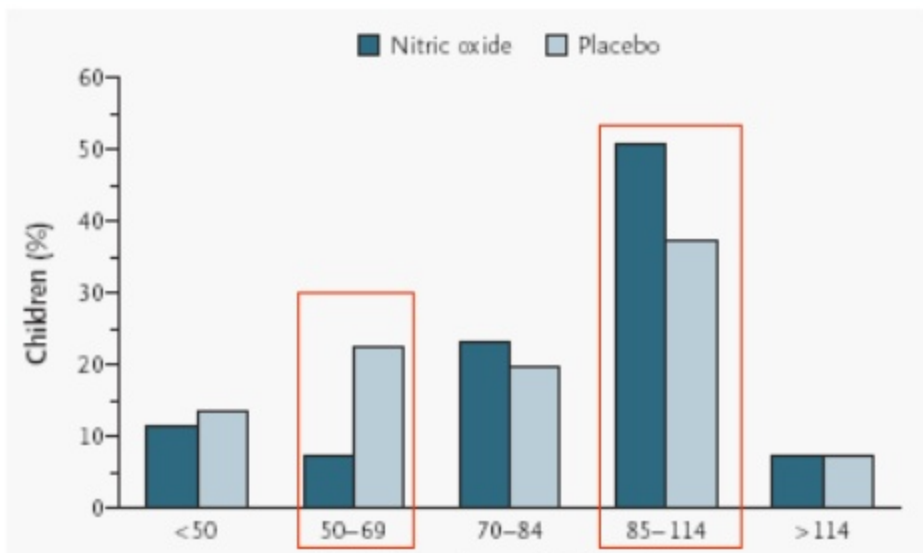
Інфікованість E. Coli



# Інгаляція NO та наслідки у недоношених дітей

Table 5. Secondary Outcomes.

Outcome	Inhaled Nitric Oxide (N=105) no. (%)	Placebo (N=102)	Relative Risk (95% CI) <sup>a</sup>	P Value <sup>†</sup>
Severe intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia	13 (12.4)	24 (23.5)	0.53 (0.28–0.98)	0.04
Pneumothorax	11 (10.5)	16 (15.7)	0.67 (0.33–1.37)	0.27
Pulmonary interstitial emphysema	28 (26.7)	35 (34.3)	0.78 (0.51–1.18)	0.23
Pulmonary hemorrhage	4 (3.8)	7 (6.9)	0.56 (0.17–1.84)	0.37‡
Symptomatic patent ductus arteriosus	20 (19.0)	26 (25.5)	0.75 (0.45–1.25)	0.27
Necrotizing enterocolitis§	13 (12.4)	6 (5.9)	2.10 (0.83–5.32)	0.11
Late-onset sepsis¶	54 (51.4)	50 (49.0)	1.05 (0.80–1.38)	0.73
Retinopathy of prematurity	6 (5.7)	10 (9.8)	0.58 (0.22–1.54)	0.27
Hydrocephalus	12 (11.4)	10 (9.8)	1.17 (0.53–2.58)	0.71



- iNO була врешті пов'язана зі зниженням частоти нових випадків ушкодження мозку у недоношених дітей

- Наслідки на 2ому році виявили кращий IPP ??

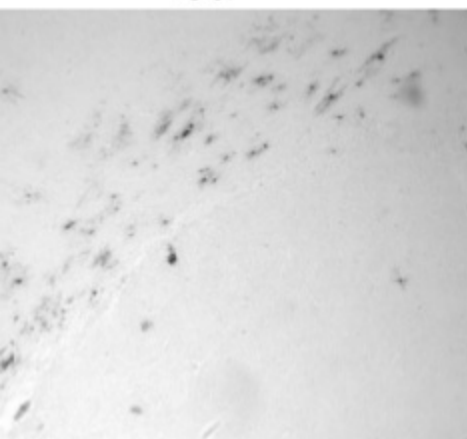
- Жодних побічних ефектів

- Ці дані необхідно підтвердити

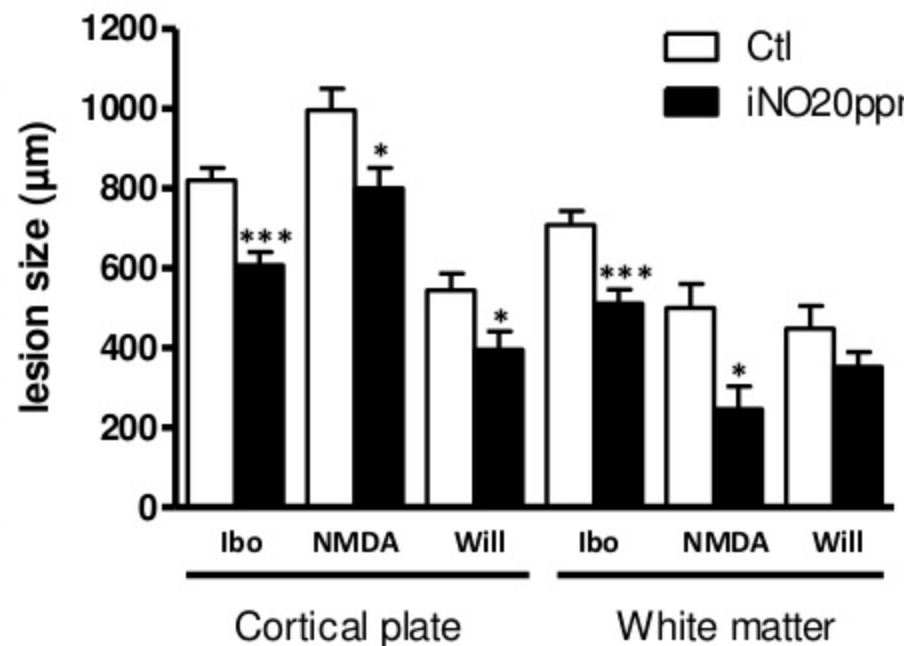
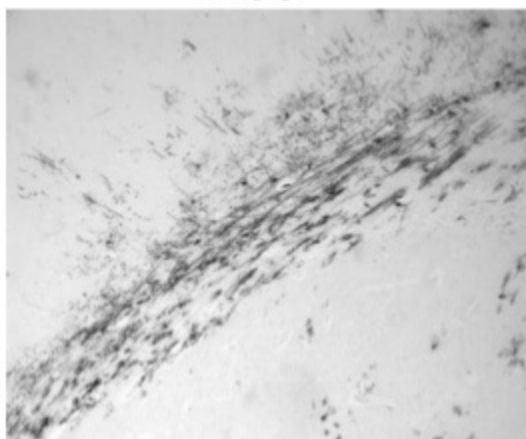
# NO, мієлінізація та нейропротекція



Ctl



iNO5

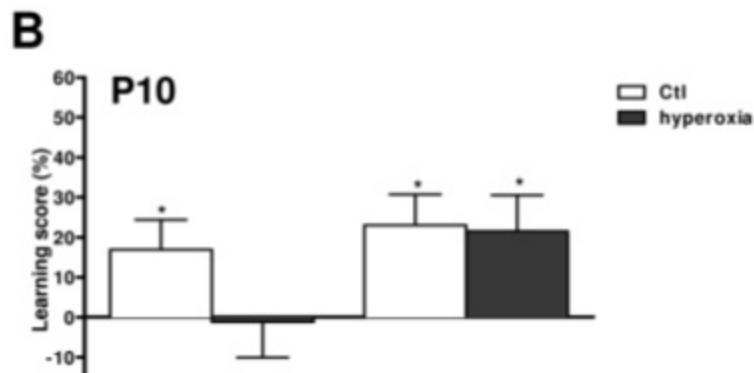
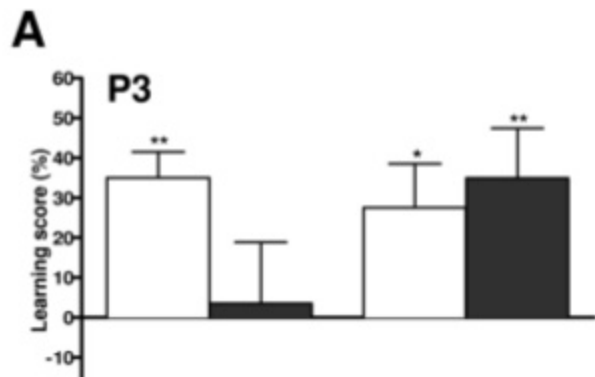
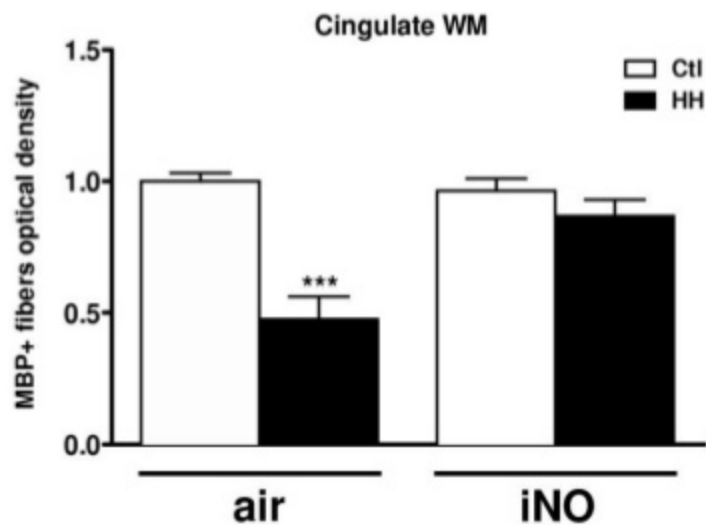
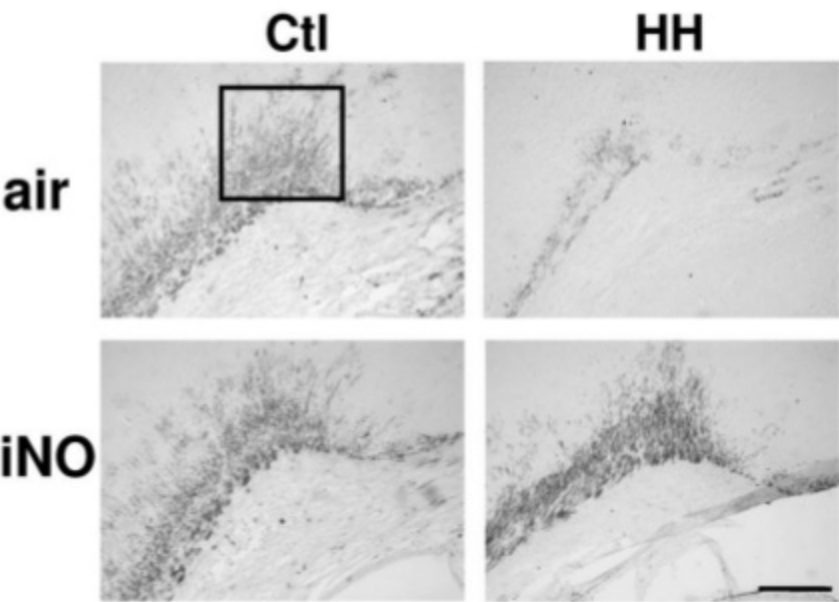


• Інгаляція NO посилює ангіогенез і мієлінізацію

• Інгаляція NO індукує нейропротекцію

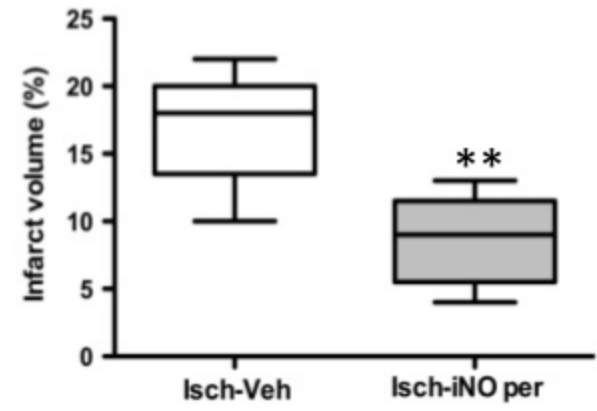
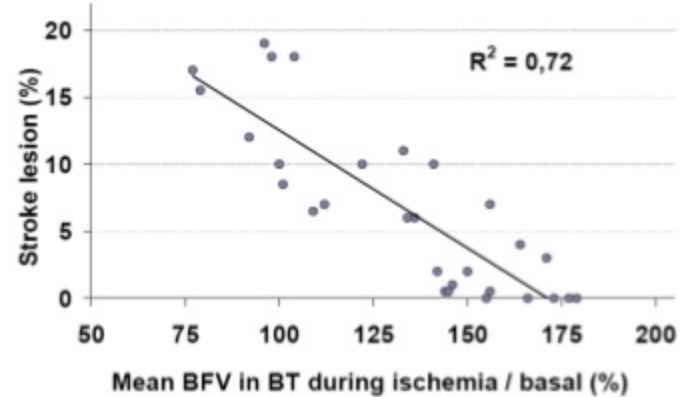
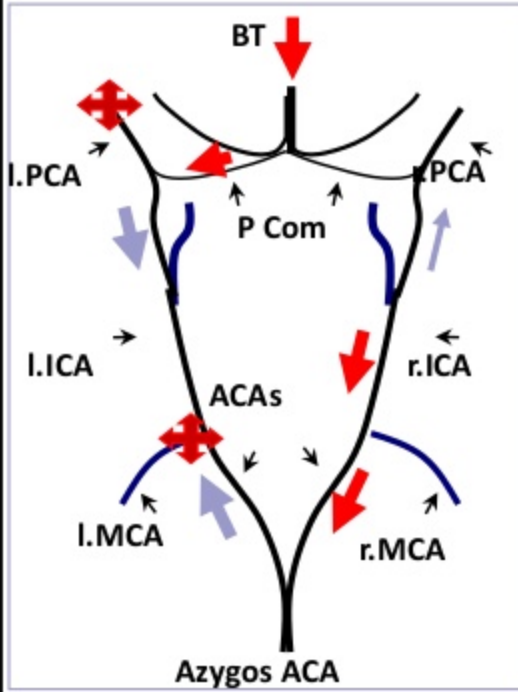
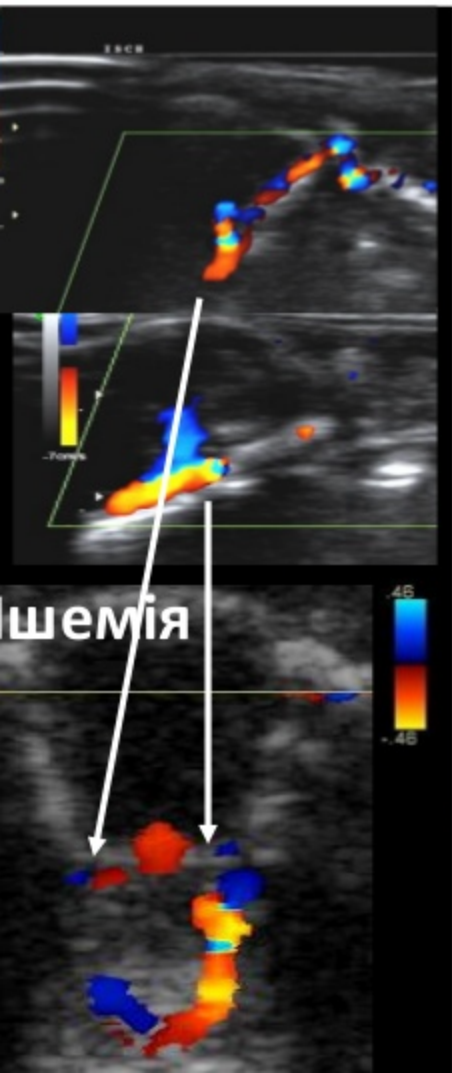


# NO, мієлінізація та нейропротекція



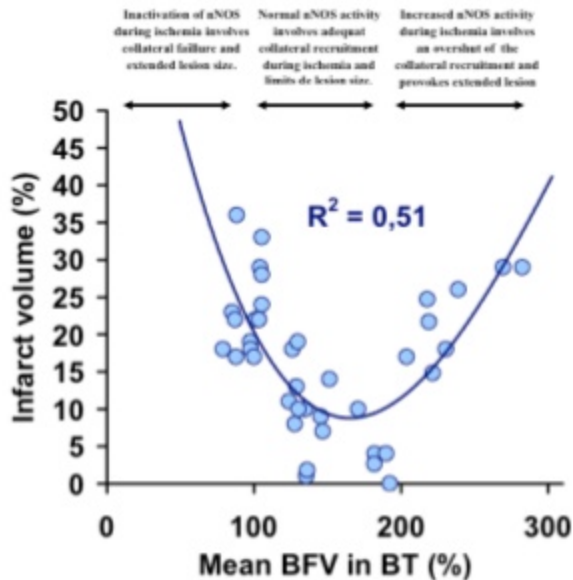


# Інгаляція NO та інсульт новонароджених

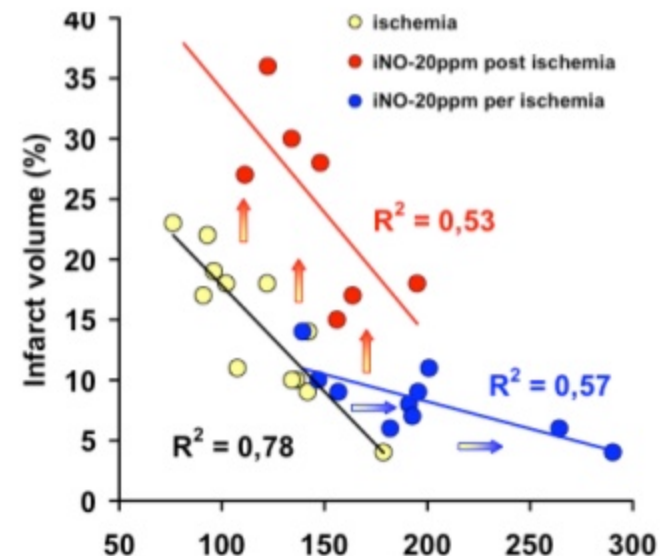
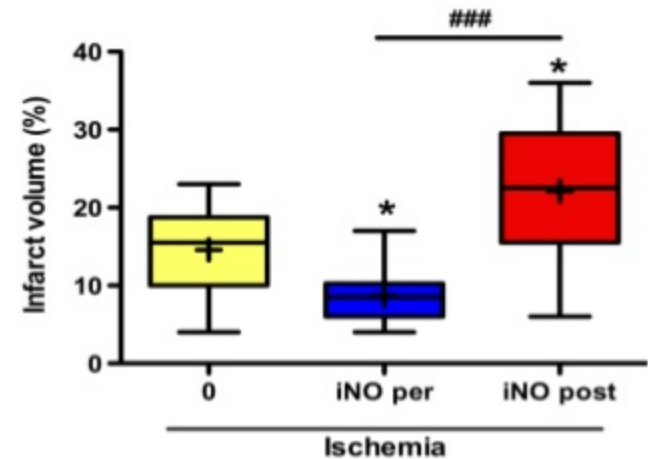




# iNO забезпечує нейропротекцію... але не в будь-який час і не у будь-якій дозі!

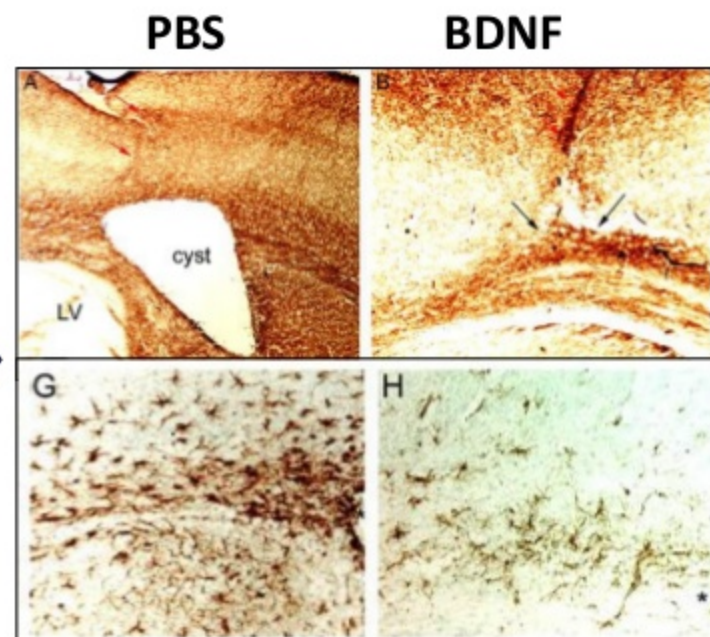
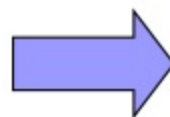
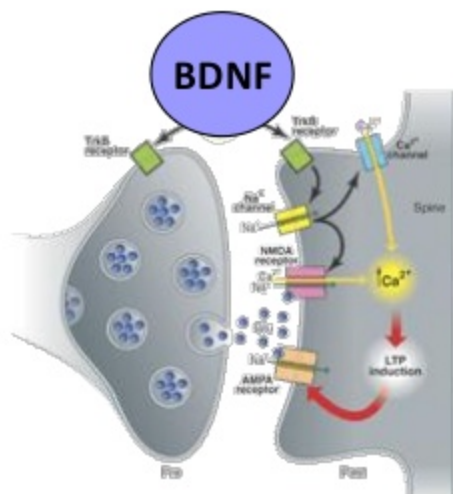


iNO приносить користь за інсульту новонароджених тільки у низькій дозі і протягом ішемії



# Фактори росту та нейропротекція

- Лептин
- ВІП
- VEGF
- BDNF
- Еро
- Еритропоетин



# Мозкові ефекти еритропоетину



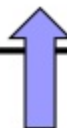
- ◆ *Клітинні ефекти*
  - ↓ апоптоз
  - ↑ ангіогенез
  - ↓ запалення
  - ↓ ексайтотоксичність
  - ↓ окислювальний стрес
- ◆ *Нейропротективні ефекти у дорослих людей*
  - ↓ розміри ушкодження за інсульту дорослих
  - ↓ інвалідизація
  - ↓ пареплегія після ураження довгастого мозку
- ◆ *Еритропоетин та нейропротекція у новонароджених дітей*
  - ↑ ІРР
  - ↓ ЦП після ГІЕ
  - Великі дози безпечні для недоношених дітей

Strunk et al., 2004

Zhu et al., Pediatrics, 2009

# Ранжування потенційних нейропротекторів для новонароджених

	Мелатонін	Еритропоетин	NAC	Ероміметики	Аллопуринол	Ксенон	Вітамін і Сі Е	Мемантин	Топірамат	Антагоніст аденозин А2А рес	Інгаляція NOS	ВН4
остота ориста	10	10	10	10	7	4	9	3	4	5	1	1
антажу ьна а	7	7	7	7	8	6	6	5	4	5	1	1
	10	8	10	8	8	8	6	6	5	8	1	1
іротокс ість	10	10	10	7	10	8	8	10	9	2	1	1
еваги	8	8	3	6	3	8	4	3	3	5	1	1
	oui	oui	oui	non	oui	non	oui	oui	oui	non	non	oui
	45	43	40	38	36	34	33	27	25	22	5	5
г за ом	1 (90%)	2 (86%)	3 (80%)	4 (76%)	5 (72%)	6 (68%)	7 (66%)	8 (54%)	9 (50%)	10 (44%)	11 (10%)	

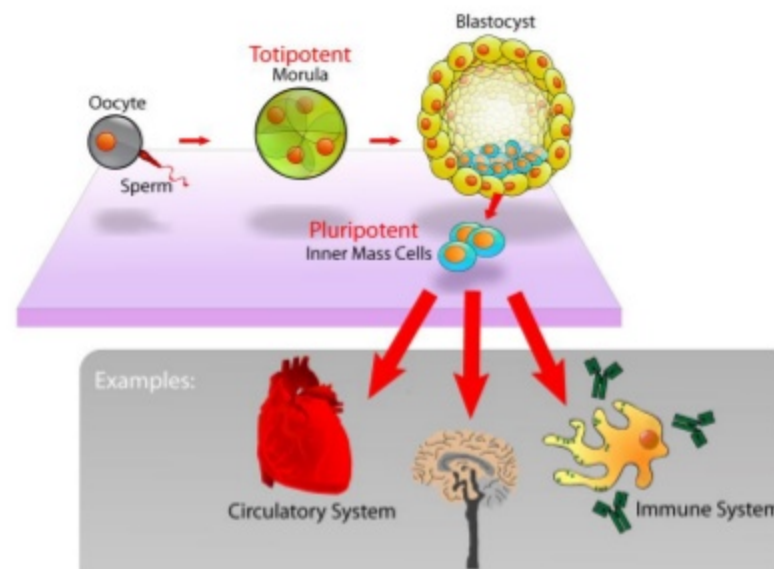
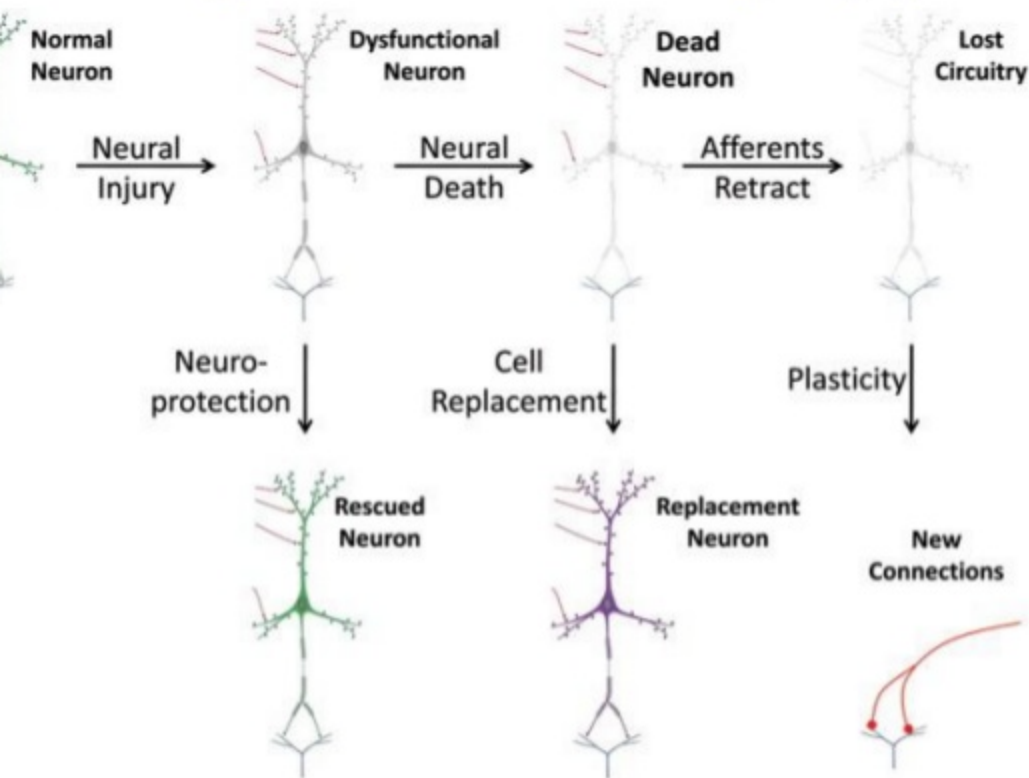


# Вивчення нейропротекторів у людей

Лікування	Механізм	Дослідження	Первинні наслідки
Гіпотермія	множинні	багато	Доведена користь та КНЛ/NNT 6-8
ЕРО Еритропоетин	фактор росту	Jull et al., 2008	Високі дози ЕРО безпечні для глибоко недоношених дітей (ELGA)
ІНО	Антиоксидант	Scheiber et al., 2006 Ballard et al., 2006	- Зниження кількості випадків тяжких ВШК і ПВЛ у глибоко недоношених дітей (ELGA) - Зниження неповносправності через порушення розвитку нервової системи у глибоко недоношених дітей (ELGA)
Мелатонін	Антиоксидант	Gitto et al., 2004, 2005, 2012	- Протизапальні ефекти та покращення клінічних наслідків (БЛД) - Додаткова знеболювальна терапія під час виконання маніпуляцій у недоношених дітей (LGA)
Аллопуринол	Антиоксидант	Clancy et al., 2001 Benders et al., 2006	- Нейрокардіальна протекція у дітей за СГЛШ/ HLHS - Постнатальне лікування не мало жодного ефекту на ГІЕ
Сульфат магnezії	Анти-ексайтотоксичний	Doyle et al., cochrane 2009	Встановлена нейропротекція у дуже недоношених дітей VLGA, але КНЛ/ NNT 63



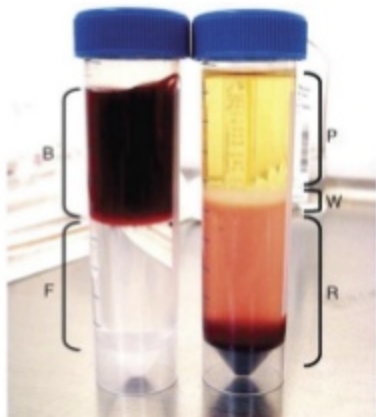
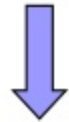
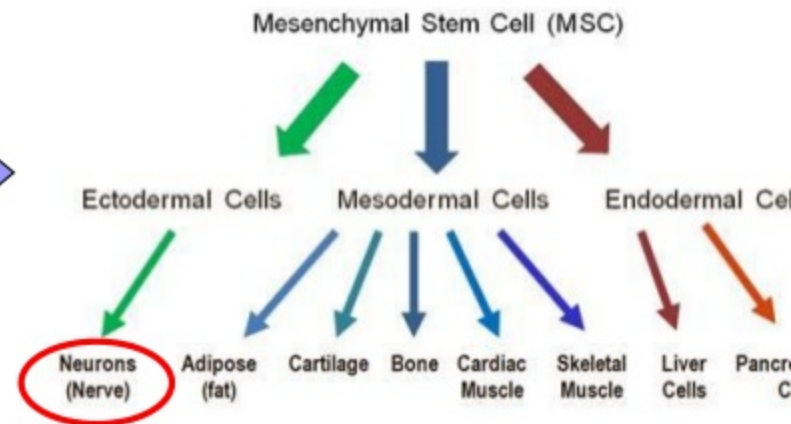
# Клітинна терапія та нейральні попередники



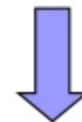
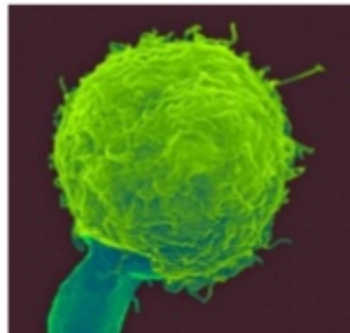
## Стовбурові клітини:

- ембріональні,
- пуповинної крові,
- мезенхімальні,
- невральні...

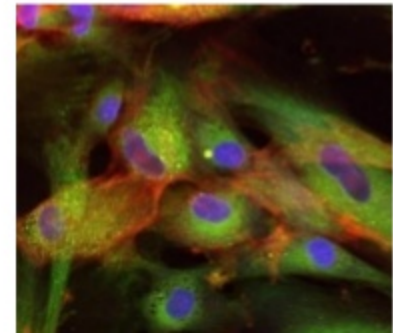
# Пуповина: стовбурові клітини з крові та Вартонових драглів



**CBMNC**



**UCMS**



# Стовбурові клітини з пуповини



## Переваги

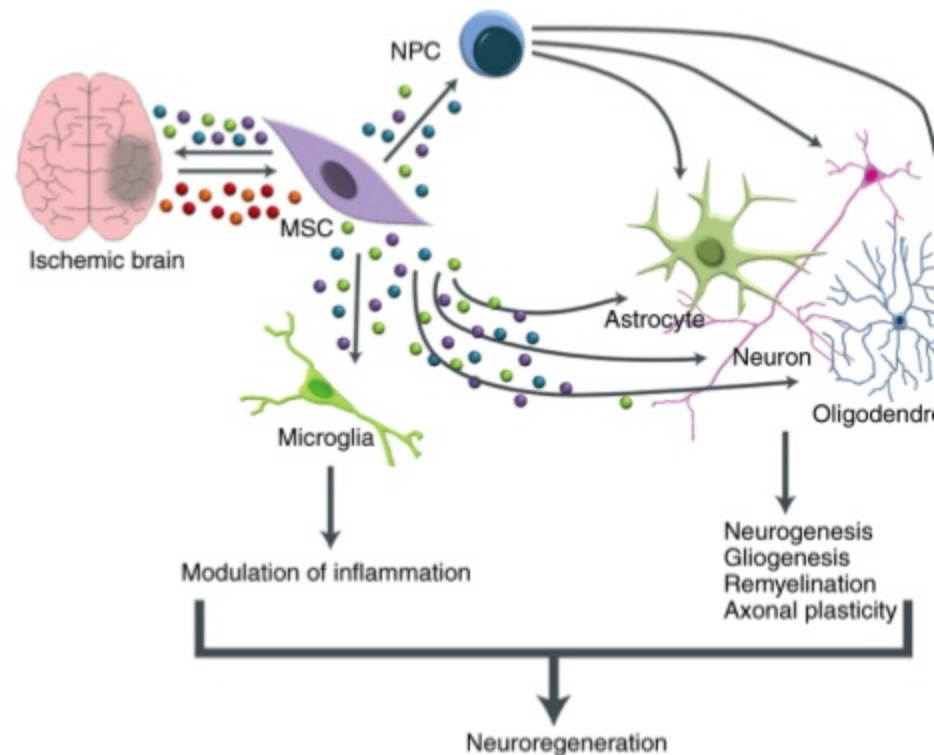
- багате джерело різноманітних стовбурових клітин
- немає потенційних етичних проблем
- легко отримувати без шкоди для дитини або матері
- низька імуногенність
- міжнародні стандарти щодо відбору та зберігання

## Обмеження

- Мало даних про ефективність або суперечливі дані
- Більшість розробок на доклінічних моделях (шляхи введення, шляхи міграції клітин, варіабельність...)
- Ножиці між “емоційним захопленням” та науковою реальністю

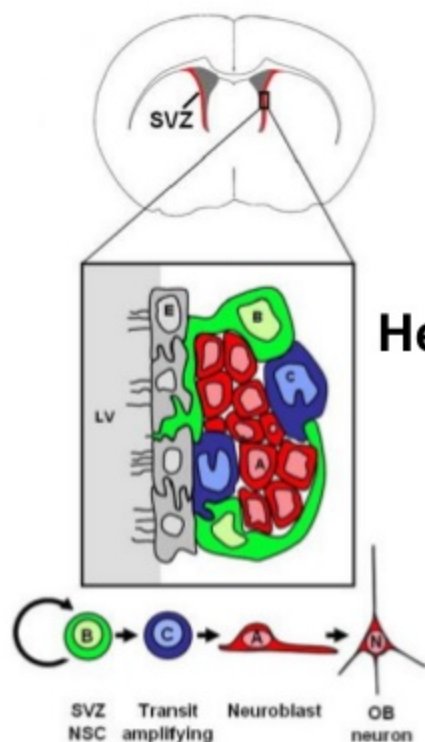
# Нейропротективний(і) механізм(и) стовбурових клітин із пуповини

- Імуномодуляція системного та/або місцевого запалення
- Посилення ендogenousного відновлення:
  - фактор росту
  - апоптична смерть клітин
  - Ендogenousні стовбурові клітини?
- Маргінальне проникнення та трансдиференціювання

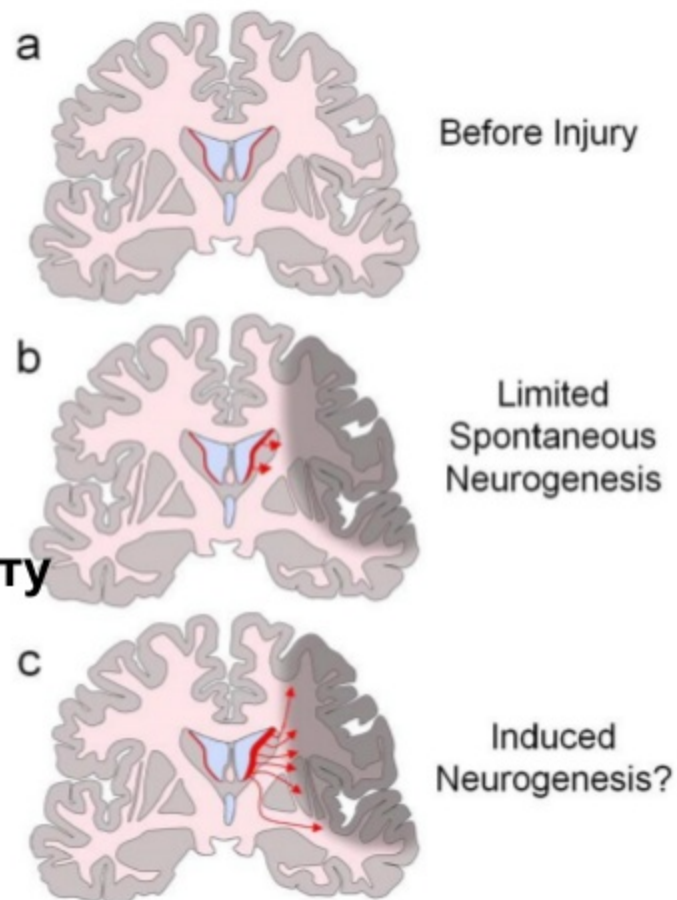




# Нейрогенез і нейропротекція



Нейральні фактори росту  
Еритропоетин





# Висновки

- Нейропротекція мозку, що розвивається, можлива
- Багато фармакологічних стратегій базовано на кращому розумінні фізіопатології
- Тривають дослідження для доведення концепції:
  - ☐ Мелатонін
  - ☐ Еритропоетин
  - ☐ iNO
  - ☐ ...
- Багато нових перспективних обіцяючих стратегій в стані проектування



# Подяка

## ■ U676:

- ☐ C Charriaut-Marlangue
- ☐ H Pham
- ☐ J Pansiot
- ☐ G Loron
- ☐ J Dalous
- ☐ P Olivier
- ☐ J Gallego
- ☐ P Gressens

## ■ Фонд PremUP:

- ☐ D Evain-Brion
- ☐ L Bordarier
- ☐ ML Hamon

## ■ BITH & Robert Debré:

- ☐ V Biran
- ☐ C Alberti
- ☐ L Maury

## ■ Підтримка:

- ☐ INSERM
- ☐ PremUP
- ☐ IKARIA
- ☐ Paris Diderot Univ
- ☐ Mairie de Paris