

УДК: 618.8-053..31

Г.А. Павлишин,  
А.О. Скворонська

(м. Тернопіль, Україна)

ЛІКУВАННЯ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ  
ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ:  
ІЩЕ РАЗ ПРО НАБОЛІЛЕ

**Ключові слова:** новонароджені, гіпоксично-ішемічне ураження нервової системи.

**Резюме:** Стаття присвячена аналізу методів терапії гіпоксично-ішемічних уражень нервової системи у новонароджених. Частота даної патології у доношених новонароджених складає від 2 до 8 %, та від 3 до 100 % – у недоношених. Виявлення та відновлення порушень гомеостазу динамічних систем мозку, що виникають внаслідок дефіциту кисню є однією із актуальних проблем неонатології, педіатрії та неврології, оскільки саме за рахунок цієї категорії пацієнтів зростає число дітей із обмеженими можливостями.

Серед захворювань нервової системи, які ведуть до інвалідизації, вагоме місце займають наслідки перинатальних уражень головного мозку у новонароджених. Причиною даної патології часто виступають хронічна гіпоксія, асфіксія в пологах. Виявлення та відновлення порушень гомеостазу динамічних систем мозку, що виникають внаслідок дефіциту кисню є однією із актуальних проблем неонатології, педіатрії та неврології.

На сьогодні лікування гіпоксично-ішемічного ураження мозку у новонароджених є складним та досить дискусабельним питанням. Ведуться гарячі дискусії між прихильниками повної відмови від необхідності застосування ноотропної терапії (подібна точка зору спостерігається у ряді зарубіжних клінік) до агресивної поліпрагмації (в деяких медичних закладах пострадянського простору).

Постгіпоксичне ураження головного мозку має проградієнтний перебіг з відповідними фазами морфофункціонального розвитку та не обмежується первинним вогнищем. Впродовж перших місяців життя паралельно ідуть процеси відновлення та деградації гіпоксично змінених нейронів. Рання відновна терапія повинна бути направлена на збереження нейропластичності і посилення процесів репарації. Надзвичайно висока пластичність незрілого мозку вступає в протистояння з в'яло, але постійно перебігаючими процесами деструкції при важких гіпоксичних станах, що диктує необхідність удосконалення терапії та реабілітації [8]. Найоптимальнішим вважається втручання в момент дії пошкоджуючого фактору, тобто в перші години життя дитини (так зване «терапевтичне вікно»). Однак, існуючі результати рандомізованих досліджень поставили

© Г.А. Павлишин, А.О. Скворонська

під сумнів доцільність використання багатьох медикаментів.

У розвитку перинатального гіпоксичного ураження мозку суттєве значення відіграє надмірне накопичення внутрішньоклітинного кальцію. Кальційзалежні патологічні механізми, які виникають в гострому періоді, надалі продовжуються з можливістю формування стійких патологічних змін у мозку. Тому доцільним вважають у комплексній терапії дітей з перинатальним гіпоксичним ураженням нервової системи тривале застосування блокаторів кальцієвих каналів [21, 14].

Але недоліком даної терапії є зниження серцевого викиду та перфузійного тиску. Тому зараз продовжуються клінічні випробовування селективних блокаторів кальцієвих каналів, зокрема німодипіну [20].

В ряді досліджень зазначається ефективність інгібітору ксантин-оксидази алопуринолу у недоношених [20], у інших ж підкреслюється протилежне – високий ризик ускладнень у вигляді збільшення частоти виникнення перивентрикулярної лейкомаляції, виразково-некротичного ентероколіту, навіть смертності [25].

Великі надії покладалися на лікування гіпоксично-ішемічного ураження мозку барбітуратами, зменшуючи споживання кисню клітинами. Однак, нейропротекторні властивості їх не підтвердились, тому основним призначенням барбітуратів залишається судомний синдром [20, 25].

Схожа картина спостерігалась щодо вивчення ефективності застосування гормональних середників. Стероїди зменшують вазогенний набряк мозку після інсульту чи навколо пухлин, але використання дексаметазону при гіпоксичних станах не зменшувало пошкодження мозку, а навпаки,

збільшувало летальність. Також існує мультицентрове дослідження, що вказує на зв'язок 3-денного прийому дексаметазону у недоношених новонароджених з послідуємим розвитком ДЦП [20].

З метою блокування NMDA-глутаматних рецепторів та покращання нейропротекторної стратегії, в лікуванні гіпоксичних уражень нервової системи запропоновано використання препаратів магнію. Магній в організмі необхідний для синтезу білка, АТФ, є регулятором клітинного зросту, кофактором понад 300 ферментативних реакцій. Магнію сульфат в дозі 400 мг/кг постнатально приводив до значної гіпотензії, доза 250 мг/кг (Levene M. I. et al., 1995) не викликала різкого падіння тиску, але дослідження ще тривають [6, 22].

До стандартних схем лікування часто включали кавінтон, який є вазоактивним середником – розширює судини мозку, посилює кровоплин, покращує насичення мозку киснем. Крім того, кавінтон безпосередньо впливає на метаболізм нервової тканини, сприяє поглинанню глюкози, накопиченню у тканинах АТФ, підвищуючи цим вміст катехоламінів у тканинах головного мозку. Однак, цей препарат не показаний при зниженні тону мозкових судин, церебральній гіперперфузії. Впродовж останніх років ставиться під сумнів використання вазоактивних препаратів у періоді новонародженості [18].

Ще однією спробою боротьби із наслідками дії гіпоксії було застосування хелатора заліза – дефероксаміна. Мета такого призначення – виключити руйнуючий вплив Fe<sup>2+</sup>, який утворюється в одній із ланок ішемічного каскаду. Експериментальне дослідження постасфіктичного призначення дефероксаміну тваринам показало зниження активності процесів пероксидації, зменшення ознак набряк мозку та покращання показників виживання. Застосування препарату в клінічній практиці обмежено через короткий період напіврозпаду, тому рекомендується до використання на практиці у дорослих пацієнтів з високим вмістом трансферину [25].

На сьогоднішній день популяризуються дослідження щодо вивчення ефективності помірної лікувальної гіпотермії при гіпоксичних станах у новонароджених [20, 25]. Це один із сучасних методів лікування гіпоксичного або травматичного ушкодження мозку, при якому здійснюється ефективний захист нервової системи внаслідок пригнічення процесів метаболізму, зменшення ацидозу, вторинної енергетичної недостатності та апоптозу.

Терапевтичний ефект досягається застосуванням локальної температури 32° С та обумовлений наступними механізмами:

- перешкоджання зниженню продукції фосфокреатиніну та аденозинтрифосфату та підвищенню концентрації лактату;

- зниження контрації екстрацелюлярного глутамату;
- зниження продукції NO;
- зниження продукції та активності вільних радикалів;
- інгібіція активності протеїнкінази С;
- активація факторів транскрипції;
- перешкоджає розвитку апоптозу, активуючи фактори росту

Однак при даній терапії можливі і побічні ефекти, зокрема: падіння серцевого викиду, порушення скоротливої здатності міокарду, аритмії, збільшення в'язкості крові, розвиток метаболічного ацидозу тощо.

Можливо, терапією майбутнього стане заміщення дефектних і загублених нейронів шляхом трансплантації стовбурових клітин, що диференціюються у відповідні нейрони з визначеною специфічністю завдяки міжклітинним взаємодіям. Ця проблема має теоретичне обґрунтування і потребує подальшого всебічного вивчення для практичного застосування [26, 27, 28].

Як бачимо існуючі схеми лікування спрямовані на зменшення чи усунення наслідків гіпоксії, впливаючи на різні ланки патофізіологічного процесу. Більшість запропонованих схем існують на стадії розробок, але інтенсивний пошук в цьому напрямку триває, що дає надію на вирішення цієї проблеми у майбутньому. Окрім того, медикаментозне лікування перинатального ураження мозку на сьогодні є дискусійним та суперечливим, оскільки вазоактивні засоби, інтенсивні методи реанімаційної терапії, які використовуються в гострому періоді, можуть викликати вторинні порушення мозкового кровообігу. Зважаючи на це, немає підстав для застосування широкого арсеналу медикаментів у лікуванні ушкодження мозку [4, 17].

Компенсаторні можливості мозку, який розвивається, можуть бути настільки великими, що навіть за наявності структурних змін, які діагностуються сучасними методами нейровізуалізації, можливе повне відновлення функцій ЦНС, порушених у неонатальному періоді. Однак, на думку провідних фахівців А.Г. Кирилова, М.А. Василенко (2003), розраховувати на самореалізацію компенсаторно-приспосувальних реакцій безпідставно, хоча вони багато в чому визначають прогноз нервово-психічного розвитку дитини [13]. В зв'язку з цим у 2009 році при проведенні міжнародної технічної консультації, що відбувалася у Санкт-Петербурзі за участю представників ВООЗ та працівників МОЗ 12 країн прийнято наступні напрямки медикаментозної терапії у періоді новонародженості: протисудомні препарати лише

за наявності судом, ацетазоламід, тріампур при наявності гідроцефалії, антигіпоксанти (кардонат, янтарна кислота, карнітин), антиоксиданти (вітамін Є, А, селен), нейрометаболіти (цитиколін), немедикаментозні авторські методики лікування.

На сьогодні велика увага приділяється немедикаментозній реабілітації дітей з перинатальними ураженнями нервової системи. До таких методів належать кінезіотерапія (масаж, лікувальна фізкультура), фізіо-, рефлекс-, музико-, апітерапії, бальнеотерапія з підводним гідромасажем, метод динамічної пропріоцептивної корекції за К.А. Семеновою [9, 12, 19, 23]. Широко використовуються такі немедикаментозні методи як голкорексотерапія, лікувальна ритміка, метод рефлекс-локомоції Войта, методика розвитку К. і Б. Бобатів, кондуктивна педагогіка Петьо. Сюди ж належать використання рефлекторно-навантажувальних пристроїв, які ґрунтуються на створенні повздовжньої осьової та ротаційної загрузки на корпус і кінцівки хворого, вправи з навантаженням вестибулярного апарату (вестибулотерапія або пасивне вестибулярне тренування), використання препаратів із біологічно-зворотнім зв'язком. На думку провідних фахівців Скворцова І.А., Ермоленко Н.О. (2003), сучасна концепція відновної терапії гіпоксичних уражень нервової системи повинна ґрунтуватись на тому, що повноцінне функціонування мозку забезпечується не стільки кількістю нейронів, скільки кількістю функціонуючих зв'язків, які вони утворили між собою [24]. Зменшення числа працюючих нейронів може повністю компенсуватись збільшенням кількості відростків нервових клітин та утворених ними міжнейрональних контактів. На підставі цього автори вважають, що відновну терапію гіпоксичних пошкоджень мозку доцільно розпочинати саме на ранніх етапах, коли збережена пластичність мозку дитини і йде інтенсивне формування синаптичних зв'язків. На відміну від більшості симптоматичних та патогенетичних медикаментів з їх частою небезпекою побічних дій на незрілий організм, немедикаментозні методи впливають на хвору дитину на рівні цілісного організму, здійснюючи при цьому гармонізуючий, органо- та системно-зберігаючий впливи [2, 5, 15, 16, 29, 30].

З 1996 року в м. Києві функціонує Український медичний центр реабілітації дітей з органічними ураженнями ЦНС МОЗ України, очолюваний головним дитячим неврологом МОЗ України В.Ю. Мартинюком. Однією з основних методик реабілітації яку використовують в центрі є модель, запропонована ВООЗ, під назвою «Тандем» або «Сім'я-дитина-фахівець». Суть моделі полягає у поєднанні аспектів медичної (застосування мето-

дик провідних реабілітологів) та соціально-педагогічної реабілітації, (формування та підтримка мотивації дитини до життя, її пристосування до нього – освіта, вибір професії, матеріальне забезпечення, незалежно від ступеня органічного дефекту) [4].

На сьогодні широкого визнання набула система інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації – метод професора В.І. Козьякіна, спрямована на формування нового функціонального стану організму дитини шляхом активації внутрішніх компенсаторних можливостей та пластичності нервової системи [11].

Зважаючи на резолюцію міжнародної технічної консультації з приводу складання протоколу ведення новонароджених із гіпоксичним ураженням, вагоме місце у лікуванні таких пацієнтів відводиться метаболічній терапії, а саме препаратам із антиоксидантною та антигіпоксичною дією. З огляду на те, що в основі патогенезу гіпоксичних уражень мозку лежать метаболічні порушення, застосування медикаментозних засобів є доцільним і патогенетично обґрунтованим [1]. На практиці, зокрема при лікуванні синдрому MELAS, успішно використовується коензим Q10 (убіхінон, кудесан) – поширений кофермент, незамінний клітинний елемент з вираженими антиоксидантними властивостями, виявлення якого відзначено нобелівською премією [10].

З метою зменшення енергодефіциту, пов'язаного з дисфункцією мітохондрій, часто використовується (бурштинова) янтарна кислота. При застосуванні фізіологічних доз янтарної кислоти можна виділити дві групи ефектів: а) пряма дія янтарної кислоти на клітинний метаболізм; б) вплив янтарної кислоти на транспорт вільного кисню в тканини. Дослідження останніх років вказують на біологічну активність янтарної кислоти з унікальним поєднанням: стосовно здорового організму сукцинати виступають в якості адаптогенів й апропротекторів, а при наявності патологічних змін – виявляють терапевтичний ефект. Янтарна кислота (солі, ефіри) – універсальний внутрішньоклітинний метаболіт, окислення якого в шостій реакції циклу Кребса здійснюється за допомогою сукцинатдегідрогенази, і не залежить від концентрації окисленої та відновної форми НАД/НАДН, що дозволяє зберегти енергосинтезуючу функцію мітохондрій за умов гіпоксії. За результатами сучасних досліджень, терапевтичний ефект янтарної кислоти базується не на замісному принципі, а на сигнальному, тобто немає необхідності наповнювати всі мітохондрії організму янтарною кислотою, достатньо мікродоз для отримання ефекту ( 5-10 мг/кг/добу) [18].

Підсумовуючи дані літератури бачимо, що незважаючи на успіхи перинатальної медицини останніх років, залишаються до кінця нез'ясованими питання терапії гіпоксично-ішемічного ураження нервової системи новонароджених та не розроблені стандарти медикаментозного лікування та не медикаментозної реабілітації дітей з цією патологією. В той же час медична та соціальна реабілітація дітей з перинатальною патологією, нейросома-

тичними порушеннями – це забезпечення значної компенсації патологічних змін за умови природної пластичності дитячого організму та, водночас, реалізація резервно-адаптаційних можливостей дитини в періоді відносного зворотного розвитку перинатальних уражень, оскільки саме цей період онтогенезу є найбільш сприятливим для корекції, саногенетичного скерування компенсаторно-приспосовувальних реакцій організму.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Вельтищев Ю. Е. Прогресс генетики и его значение для педиатрии / Ю. Е. Вельтищев, А. Д. Царегородцев, Л. З. Казанцева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 5. – С. 6-13.
2. Викторов А. П. Экскреция лекарств при лактации : монография / А. П. Викторов. – К. : Здоровья, 1989. – 72 с.
3. Володин Н. Н. Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе / Н. Н. Володин, М. И. Медведев, С. О. Рогаткин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – № 7. – С. 4.
4. Володин Н. Н. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия – дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики и терапии / Н. Н. Володин, М. И. Медведев, С. О. Рогаткин // Российский педиатрический журнал. – 2001. – № 1. – С. 4-8.
5. Гойда Н. Г. Впровадження первинної реанімації новонароджених в акушерських стаціонарах – основа попередження тяжких перинатальних ушкоджень ЦНС / Н. Г. Гойда, О. Г. Суліма, Н. М. Пясецька // Соціальна педіатрія. – К. : Фенікс, 2001. – Вип. 1. – С. 67-69.
6. Дефицит магния в контексте концепции элементного гомеостаза у детей с минимальной мозговой дисфункцией и его коррекция препаратом Магне В6 / О. А. Громова, Т. В. Авдеев, Е. М. Бурцев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – № 7 (3). – С. 52-58.
7. Доценко В. І. Современные немедикаментозные методы восстановительного лечения в нейрореабилитации детей / В. І. Доценко, А. Л. Куренков, В. Д. Шевченко // Российский педиатрический журнал. – 2008. – № 3. – С. 43-47.
8. Клименко Т. М. Status Marmaratus у новорожденных: особенности течения, диагностики и перспективы терапии / Т. М. Клименко, А. М. Закревский // Неонатология. – 2008. – № 2. – С. 95-99.
9. Клиническое применение протонной магнитной резонансной спектроскопии при заболеваниях головного мозга / Ю. И. Иеронов, Л. А. Тютин, Г. Д. Рохлин, А. В. Поздеева // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1996. – № 4. – С. 26-27.
10. Ключников С. О. Применение кудесана (коензима Q10) у часто болеющих детей / С. О. Ключников, Е. С. Гнетнева, Т. Н. Накостенко, В. С. Сухоруков // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 2. – С. 80-83.
11. Система інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації дітей, хворих на церебральний параліч / В. І. Козьявкін // Журнал АМН України. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 480-486.
12. Козьявкін В. І. Метод проф. В. Козьявкіна. Система інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації. Блок кінезотерапії : монографія / В. І. Козьявкін, Б. Д. Волошин. – Львів : «МАЛПІ-М», 2004. – 128 с.
13. Комплексное поэтапное реабилитация перинатального поражения мозга новонародженных и детей раннего возраста группы высокого риска / А. Г. Кирилова, М. А. Василенко, Л. І. Ткачук [та ін.] // ПАГ. – 2003. – № 5. – С. 10-14.
14. Кривоустов С. П. Порівняльний аналіз застосування антагоністів кальцію в фармакотерапевтичній корекції постгіпоксичних станів у новонароджених / С. П. Кривоустов // ПАГ. – 1998. – № 1. – С. 5-10.
15. Крыжановский Г. Н. Общая теория патологических механизмов неврологических и психопатических синдромов / Г. Н. Крыжановский // Журнал неврологии и психиатрии. – 2002. – № 11. – С. 4-13.
16. Лук'янова І. С. Стан новонароджених у матерів з захворюваннями серцево-судинної системи, які ускладнилися серцевою недостатністю / І. С. Лук'янова // Перинатологія та педіатрія. – 2002. – № 3. – С. 14-18.
17. Мартинов В. Ю. Філософія лікування ДЦП: пристосувати хвору дитину до життя / В. Ю. Мартинов // Нова медицина. – 2002. – № 2. – С. 54-56.
18. Нейрометаболическая фармакотерапия / Под ред. член-корр. РАМН проф. Е. М. Бурцева. – М., 2000. – 56 с.
19. О проекте новой классификации последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни / А. С. Буркова, Н. Н. Володин, Д. Н. Дегтярев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2004. – № 2. – С. 74-77.
20. Пальчик А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – М., 2006. – С. 9-29, 117-129, 138-154.
21. Петрушина А. Д. Нарушение метаболизма кальция у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы / А. Д. Петрушина, Е. В. Левитина, М. Ш. Халитов // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 14-18.
22. Применение Магне-В6 при беременности для профилактики гестозов в условиях женской консультации / О. Ю. Костенко, Г. Н. Чернова, И. В. Гужевская [и др.] // Новости медицины и фармации в Украине. – 2005. – № 14 (174). – С. 3-4.
23. Семенова К. А. Рациональное использование современных технологий лечения больных с органическими поражениями мозга / К. А. Семенова, В. И. Козьявкин, М. А. Бабадаглы // Український вісник психоневрології. – 2000. – Т. 8, вип. 2 (24). – С. 18-21.
24. Сковрцов И. А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии : монография / И. А. Сковрцов, Н. А. Ермоленко. – М. : «МЕДпресс-информ», 2003. – 367 с.
25. Шунько С. С. Сучасні погляди на гіпоксично-ішемічне ураження нервової системи новонароджених / С. С. Шунько, Т. В. Кончаковська // Український медичний часопис. – 2001. – № 4 (24). – С. 81-87.
26. Юдина Е. В. Допплерография: время подвести итоги / Е. В. Юдина // Пренатальная диагностика. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 171-179.
27. Guo W. Y. A comparative MR and pathological study on fetal CNS disorders / W. Y. Guo, C. Y. Chang, D. M. Ho // Childs Nerv. Syst. – 2001. – Vol. 17, № 9. – P. 512-518.
28. Perlman J. M. Renal injury in the asphyxiated newborn infant: relationship to neurologic outcome / J. M. Perlman, E. D. Tack // J. Pediatr. – 1998. – Vol. 113, № 5. – P. 875-879.
29. Plessis A. J. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. Cellular mechanisms and potential strategies for neuroprotection / A. J. Plessis, M. V. Johnston // Clin. Perinatol. – 2003. – Vol. 24, № 3. – P. 627-654.
30. Soussotte C. Contribution of transvaginal ultrasonography and fetal cerebral MRI in a case of congenital cytomegalovirus infection / C. Soussotte, B. Maugey-Laulom, D. Carles // Fetal Diagn. Ther. – 2000. – Vol. 15, № 4. – P. 219-223.

**ЛЕЧЕНИЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ  
ЭНЦЕФАЛОПАТИИ НОВОРОЖДЁННЫХ:  
И ЕЩЁ РАЗ О НАБОЛЕВШЕМ**

*Г.А. Павлишин, А.О. Скворонська*

**Резюме:** Статья посвящена анализу методов терапии гипоксически-ишемических поражений нервной системы у новорожденных. Частота данной патологии у доношенных новорожденных составляет от 2 до 8 %, и от 3 до 100 % – у недоношенных. Выявление и коррекция нарушений гомеостаза динамических систем мозга, которые возникают в результате дефицита кислорода является одной из актуальных проблем неонатологии, педиатрии и неврологии, поскольку именно за счет этой категории пациентов растет число детей с ограниченными возможностями.

**Ключевые слова:** новорожденные, гипоксически-ишемическое поражение нервной системы.

**TREATMENT OF HYPOXIC-ISCHEMIC  
ENCEPHALOPATHY OF NEWBORNS:  
AND AGAIN OF MENTIONED**

*H.A. Pavlyshyn, A.A. Skovronska*

**Summary.** The article analyzes the methods of treatment of hypoxic-ischemic lesions of the nervous system in newborns. The frequency of this pathology in full-term infants ranging from 2 to 8 %, and from 3 to 100 % – in the premature. Detection and restoration of disturbed homeostasis of dynamical systems of the brain, resulting from oxygen deficiency is one of the urgent problems of neonatology, pediatrics and neurology, because by this category of patients is increasing the number of children with disabilities.

**Key words:** newborn, hypoxic-ischemic lesions of the nervous system.

**Рецензент:** *Завідувач кафедри педіатрії №1  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І.Пирогова  
д.м.н., професор О.С.Яблонь*