

# Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія у новонароджених і дітей раннього віку: сучасні погляди на патофізіологію та метаболічну корекцію

**Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) є одним із найпоширеніших та серйозних неврологічних ускладнень, що виникають у новонароджених та дітей раннього віку. ГІЕ виникає внаслідок обмеження кровопостачання та кисневого голодування головного мозку, що призводить до порушення енергетичного обміну в нейронних клітинах. Розуміння патофізіологічних механізмів, пов'язаних з енергетичним обміном, має ключове значення для розробки ефективних стратегій метаболічної корекції. У рамках науково-практичної конференції «Досвід допомоги новонародженим дітям в умовах війни» професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, доктор медичних наук Юлія Дмитрівна Годованець представила доповідь, в якій детально зупинилася на ключових аспектах патофізіології ГІЕ та сучасних варіантах метаболічної корекції.**

Перинатальна гіпоксія (ПГ) – патологічний стан перинатального періоду, який виникає внаслідок нестачі кисню в організмі плода і/або новонародженого. Ця патологія залишається однією з головних причин розвитку ГІЕ та порушень подальшого психомоторного розвитку дітей. Захворюваність на ПГ у розвинених країнах світу становить приблизно 1,5 випадка на 1000 живонароджених дітей. У країнах із низьким і середнім рівнем доходу захворюваність є значно вищою і становить 10-20 випадків на 1000 живонароджених дітей. Інтранатальна гіпоксія, відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Організації Об'єднаних Націй, відноситься до видів патології, яка має найбільш значний вплив на дитячу смертність, як недоношеність та антенатальні інфекції. За даними, у структурі дитячої інвалідності порушення психічного розумового характеру становлять близько 50%, з яких 70-80% зумовлені саме перинатальними причинами.

Своєчасна рання реабілітація відіграє важливу роль у відновленні стану здоров'я дітей. За даними експертів ВООЗ, кожна двадцята дитина має ті чи інші відхилення у розвитку, які потребують спеціальної медичної корекції. Своєчасність ранньої реабілітації надає можливість попередити формування грубого неврологічного дефіциту у 70-80% дітей з перинатальною патологією центральної нервової системи (ЦНС). Слід пам'ятати, що медична та соціальна реабілітація дітей із перинатальною патологією повинна бути спрямована на компенсацію патологічних змін за умов природної пластичності організму та реалізації резервно-адаптаційних можливостей, що має сприятливий вплив на адаптацію та становлення компенсаторно-протосувальних реакцій у постнатальному періоді.

Сьогоднішні основні принципи системного підходу до лікування ГІЕ в новонароджених є традиційними: своєчасне проведення заходів первинної реанімації в пологовій залі, забезпечення адекватної легеневої вентиляції, підтримка стабільного рівня системної церебральної гемодинаміки, профілактика і контроль набряку мозку та судомного синдрому, корекція метаболічних розладів та лікувально-охоронний режим. Провідним напрямком терапії ГІЕ залишається терапевтична гіпотермія. Цей метод лікування має певну доказову базу, однак ефективний лише частково. За даними, лише 50% новонароджених, яким була призначена терапевтична гіпотермія, досягли покращення результату. Це підтверджує необхідність невідкладного пошуку нових фармакологічних методів лікування гострого періоду та подальшої реабілітації дітей із ГІЕ для попередження розвитку віддалених наслідків гіпоксії.

Сьогодні дуже важливим є обговорення напрямків метаболічної корекції з урахуванням основних положень щодо так званого терапевтичного вікна. Термін «терапевтичне вікно» використовується для опису оптимального часового проміжку, коли застосування певних терапевтичних впливів має найбільший потенціал для покращення результатів лікування. У контексті формування структури і функції ЦНС плода терапевтичне вікно визначає період, коли можна впливати на метаболічні процеси задля оптимізації розвитку мозку та нервової системи. У випадку несприятливих наслідків для ЦНС наявна ймовірність розвитку порушень функціонування системи з формуванням тяжкої патології. На початку ураження мозку, за умов ГІЕ, внаслідок дефіциту надходження кисню до клітин і тканин відбувається зменшення продукції аденозинтрифосфату (АТФ), формується ексайтотоксичність, масивне надходження у клітини кальцію з розвитком лактацидозу – виникає первинна енергетична недостатність, а також гіповолемія та порушення кровообігу. Згодом рівень високоенергетичного фосфату швидко відновлюється – це латентна фаза, і через 6-48 годин після гіпоксії/ішемії настає вторинна фаза, яка характеризується задіянням різноманітних патофізіологічних механізмів, що беруть участь у розвитку неонатального ураження мозку (окислювальний та нітрозативний стрес, запалення тощо). Це призводить до загибелі клітин шляхом апоптозу і некрозу. З часом настає третинна фаза, яка супроводжується динамічним процесом пошкодження мозку впродовж місяців і навіть років після перенесеної ГІЕ.

Вважається, що інтервал між первинною та вторинною енергетичною недостатністю, який триває кілька годин (терапевтичне вікно), дає змогу забезпечити ранній початок медичних втручань для зменшення потенційного пошкодження мозку. У випадку, якщо лікування вчасно не розпочато, вторинна енергетична недостатність призводить до формування ГІЕ. У рамках ГІЕ можуть відбуватися серйозні порушення енергетичного обміну внаслідок зниження постачання кисню та глюкози до мозку, а також дисфункції мітохондрій – основних органел, що забезпечують енергетичний метаболізм у клітинах.

Енергетичний обмін являє собою складний комплекс процесів, що забезпечує всі сторони життєдіяльності живої матерії. Він включає комплекс фізико-хімічних реакцій як в організмі в цілому, так і на рівні кожної клітини. Сучасна медицина приділяє все більше уваги процесам, які є основою клітинного енергозабезпечення, що відбуваються у мітохондріях. Основною функцією цих органел є вироблення енергії з попередників, які потрапляють у цитоплазму як продукти обміну речовин. Відомо, що мітохондрії відповідають за клітинне дихання, окиснення речовин, які продукуються внаслідок анаеробного бродиння та вивільнення значної кількості енергії, що переважно акумулюється в АТФ. Отже, мітохондрії є ключовою органелою клітинної енергетики в організмі. Вони забезпечують перетворення поживних речовин, таких як глюкоза і жирні кислоти, на енергію у формі АТФ. У свою чергу, ГІЕ спричиняє прогресуючу мітохондріальну недостатність, як наслідок – енергодефіцит клітин, порушення обмінних процесів, пошкодження та загибель клітин. У тяжких випадках мітохондріальної недостатності відбувається неконтрольована активація процесів вільнорадикального окиснення, система антиоксидативного захисту не встигає інактивувати значну кількість вільних радикалів, що супроводжується цитолітичним синдромом, який ще більше поглиблює цитолітичні процеси в організмі, викликаючи загибель клітин шляхом апоптозу або некрозу.

В останні роки з'явилася значна кількість міжнародних досліджень щодо фармакологічної корекції ГІЕ. Так, сьогодні проводяться дослідження не лише ефективності терапевтичної гіпотермії, а й її комбінації з введенням газу ксенону, а також інших підходів до лікування ГІЕ, у тому числі застосування барбітуратів, комбінованої терапії N-ацетилцистеїном, використання алопуринолу, еритропоєтину, терапії стовбуровими клітинами тощо. Окрім того, все більш актуальним стає проведення досліджень препаратів, які можуть застосовуватися в період новонародженості, визначення їх безпечності й ефективності з точки зору лікування токсичного ураження ЦНС унаслідок ГІЕ.

Враховуючи низьку ефективність попередніх підходів, сьогодні актуальним питанням є пошук нових потенційних нейропротекторних молекул для лікування ГІЕ. Дані останніх досліджень свідчать, що ймовірними мішенями нових терапевтичних агентів при веденні новонароджених із ГІЕ є: питання дисамортизації, гіпоксії та ішемії, запалення, баротравми, оскільки саме ці патологічні механізми лежать в основі розвитку ГІЕ, особливо це стосується передчасно народжених дітей. Кілька різних тригерів травми головного мозку пов'язані з дизматурацією білої та сірої речовини, що визначається недостатністю дозрівання олігодендроцитів і дендритним формуванням нейронів, а не лише загибеллю клітин. Окрім того, у патогенезі ураження ЦНС внаслідок ГІЕ важливе місце відводиться вторинному запаленню головного мозку, яке, відповідно, також може бути одним із варіантів терапевтичного втручання для покращення нервового розвитку новонародженого.

Актуальним напрямком лікування новонароджених із ГІЕ є використання препаратів, які комплексно впливають на основні регулювальні системи організму, не мають додаткового токсичного навантаження та максимально наближені до натуральних природних інгредієнтів, тобто відповідають основним принципам біорегуляційної корекції. Поєднання таких засобів зі стандартними рекомендованими



Ю.Д. Годованець

методами лікування дає змогу розробити і запропонувати для використання в неонатології та педіатрії концептуально новий підхід у терапевтичній корекції гіпоксичного ураження у дітей. Враховуючи патофізіологію розвитку ГІЕ, варіантом вибору при терапії є вплив на основні ланки каскадів молекулярних ушкоджень.

Складна мережа взаємодіючих молекулярних каскадів, включаючи ексайтотоксичність, окислативний стрес і запалення, вносить свій вклад у поступовий розвиток патерну загибелі нейронів, що спостерігається у новонароджених після перенесеної ГІЕ. Відповідно, вплив на загальні медіатори цих шляхів із конкретними мішенями є потенційно новим підходом до створення нових фармакологічних засобів для нейропротекції у новонароджених, які перенесли ГІЕ. Ще одним важливим моментом у патофізіології ГІЕ є потреба в стабілізації співвідношення прозапальних та протизапальних механізмів для досягнення регуляторного балансу в перший тиждень життя новонародженого.

При менеджменті новонароджених із ГІЕ важливо пам'ятати, що регуляційна метаболічна терапія сприяє відновленню здатності організму до авторегуляції за рахунок одночасного впливу на декілька мішеней. Це дає можливість безпосередньо цілеспрямовано впливати на потік біологічної інформації та відповідно загальну відповідь організму на субклітинному рівні. Сучасні дані свідчать, що ефективність такої різносторонньої терапії визначається її здатністю викликати зворотний розвиток клінічної симптоматики захворювань, попереджаючи формування хронічної патології.

Далі Юлія Дмитрівна навела результати власного пілотного дослідження ефективності препаратів біорегуляційної корекції (БРК) при ГІЕ новонароджених. Загалом до аналізу були включені 120 новонароджених із ГІЕ, яких розподілили на 2 групи за гестаційним віком (доношені та недоношені), у кожній із груп виділили 2 підгрупи, залежно від отримуваної терапії: традиційного курсу лікування ГІЕ з урахуванням тяжкості перебігу захворювань; група дітей, яким разом із традиційним лікуванням були призначені препарати БРК. Критеріями виключення з дослідження були неонатальний сепсис та природні аномалії розвитку. БРК-терапія включала застосування трьох препаратів: **Коензим композитум, Траумель С та Церебрум Композитум Н.**

У дослідженні оцінювалися показники енергетичного обміну в новонароджених дітей на тлі призначеної терапії. Згідно з отриманими результатами, застосування БРК-препаратів продемонструвало значно кращі результати показників енергетичного обміну порівняно з групою контролю. Зокрема, на 14-ту добу застосування БРК-терапії показники енергетичного обміну в дітей відповідали нормальним значенням, що свідчить про відновлення енергетичного обміну в організмі. Отримані результати на тлі застосування БРК-препаратів були співставні у групах та не залежали від гестаційного віку новонароджених.

**Отже, ключовим завданням при веденні новонароджених із ГІЕ є не лише збереження їхнього життя, а й створення умов для повноцінного росту і розвитку дитини у подальші роки. Перспективним напрямком лікування у гострому та відновлювальному періодах новонароджених і дітей раннього віку з ГІЕ є використання БРК-препаратів, ефективність яких підтверджена даними клінічної практики.**

Підготувала Анна Сочнева



**ТРАУМЕЛЬ С /  
ЛІМФОМІОЗОТ Н**

Лікарські засоби

# НОРМАЛІЗАЦІЯ ПОРУШЕНИХ ФУНКЦІЙ

## Дія

- Протизапальна<sup>1,2</sup>
- Антиексудативна<sup>1,2</sup>
- Дезінтоксикаційна<sup>2</sup>
- Аналгетична<sup>1</sup>

## Показання

- Запальні та дистрофічні процеси різної локалізації (переважно у лімфатичних судинах і вузлах)<sup>2</sup>
- У комплексній терапії захворювань ЛОР-органів у дітей\*<sup>1</sup>



### 1 – Траумель С 2 – Лімфоміозот Н

\*Применение препарата «Траумель С» в практике современной неонатологии и педиатрии // Методические рекомендации МОЗ Украины / Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца — Киев, УкрАИНСКИЙ ЦЕНТР НАУЧНО-МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ И ПАТЕНТНО-ЛИЦЕНЗИОННОЙ РАБОТЫ МОЗ Украины, 2006 р.— 16 с.

Інформація про лікарські засоби призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарські засоби та перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

**Траумель С, розчин для ін'єкцій.** PPL UA/5934/03/01 від 29.11.2017. Склад. Діючі речовини: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D2, Arisaema montana D2, Atropa bella-donna D2, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D1, Herar sulfuris D6, Hurencium perforatum D2, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemannii D6, Symphytum officinale D6, допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: в дуже рідкісних випадках в осіб з підвищеною чутливістю до рослин родичи складових можуть спостерігатися реакції гіперчутливості.

**Лімфоміозот Н, розчин для ін'єкцій.** PPL UA/2054/01/01 від 12.10.2019. Склад. Діючі речовини: Araneus diadematus D6, Calcium phosphoricum D12, Equisetum hiemale D4, Ferrum iodatum D12, Fumaria officinalis D4, Gentiana lutea D5, Genianum robertianum D4, Levobupropionum D12, Myosotis arvensis D3, Nasturtium officinale D4, Natrium sulfuricum D4, Pinus sylvestris D4, Scrophularia nodosa D8, Smilax D6, Teucrium scordonia D3, Veronica officinalis D3, допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: у подонкових випадках можуть виникати реакції гіперчутливості.

Виробник: Біологіє Хайльміттель Хейль Табоо / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Мейк затверджено: Законом № 109-ІУМ/2018-КА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ 24.04.2023 р.