

**Державна установа «Інститут педіатрії,  
акушерства і гінекології НАМН України»**

**ВДНЗ України  
«Українська медична стоматологічна академія»**

**Знаменська Т. К., Похилько В. І.,  
Подольський В. В., Ципкун А. Г.,  
Ковальова О. М., Мироненко К. Є.,  
Шевченко Л. І., Костюкова К. О.**

# **ГІПОКСІЯ ПЛОДА ТА АСФІКСІЯ НОВОНАРОДЖЕНОГО**

Київ-2010

**Знаменська Т. К., Похилько В. І., Подольський В. В.,  
Ципкун А. Г., Ковальова О. М., Мироненко К. Є,  
Шевченко Л. І., Костюкова К. О.**

## **Гіпоксія плода та асфіксія новонародженого**

Затверджено вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (протокол №7 від 17. 06. 2010).

У монографії висвітлено аспекти патогенезу, діагностики, лікування та виходжування новонароджених дітей, які перенесли асфіксію, з урахуванням чинних наказів, протоколів і алгоритмів, затверджених Міністерством охорони здоров'я України. Представлено експериментальні дослідження механізму гіпоксичного ураження мозку. На генетичному, молекулярному й метаболічному рівнях розкрито особливості глибоких процесів, які супроводжують тяжку й помірну асфіксію новонароджених, обґрунтовано роль адельного поліморфізму в розвитку тяжкої асфіксії у новонароджених та встановлено його вплив на виникнення неврологічних ускладнень. Описано створений на основі клінічних, біохімічних, імунологічних та генетичних тестів алгоритм обстеження дітей з асфіксією в перші дні життя та передбачення порушень ЦНС. Монографія має практичне спрямування й адресована несамоперед лікарям (неонатологам, анестезіологам-реаніматологам), інтернам і студентам.

### *Автори*

**Знаменська Т. К.**, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

**Похилько В. І.**, доктор медичних наук, доцент кафедри педіатрії №1 з пропедевтичною педіатрією та дитячими інфекційними хворобами ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія».

**Подольський В. В.**, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу проблем здоров'я жінок фертильного віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

**Ципкун А. Г.**, доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторного відділу Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

**Ковальова О. М.**, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії №1 з пропедевтичною педіатрією та дитячими інфекційними хворобами ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія».

**Мироненко К. Є.**, психолог Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні.

**Шевченко Л. І.**, доктор медичних наук, головний науковий співробітник відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

**Костюкова С. О.**, дитячий невролог ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

### *Рецензенти*

**Суліма О. Г.**, доктор медичних наук, професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України.

**Коржинський Ю. С.**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії та неонатології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

**Шкиряк-Нижник З. А.**, доктор медичних наук, професор, керівник відділу медичних та психосоціальних проблем здоров'я сім'ї НДІ педіатрії, акушерства та гінекології АМН України.

# Зміст

<b>Вступ</b> .....	19
--------------------	----

## РОЗДІЛ 1

<b>Асфіксія у новонароджених. Проблеми та перспективи лікування на сучасному етапі</b> .....	23
<b>1.1. Визначення асфіксії та її розповсюдженість</b> .....	23
<b>1.2. Концепція етіопатогенезу асфіксії та пов'язані з нею основні проблеми, які залишаються невирішеними на сучасному етапі</b> .....	26
1.2.1. Зміни енергетичного метаболізму нейронів та мітохондріальна дисфункція при асфіксії .....	31
1.2.2. Патогенетичні аспекти дії активних радикалів у новонароджених, які перенесли асфіксію .....	36
1.2.3. Клінічне значення досліджень апоптозу при перинатальних ураженнях ЦНС .....	42
1.2.4. Роль генетичної детермінанти в розвитку критичних станів у дітей .....	49
<b>1.3. Особливості клінічного перебігу асфіксії та діагностичні тести для визначення уражень ЦНС у новонароджених, які перенесли асфіксію</b> .....	58
<b>1.4. Новітня методологія лікування новонароджених, які перенесли асфіксію</b> .....	66
<b>Висновки до розділу 1</b> .....	75

## **РОЗДІЛ 2**

**Аналіз оснащення відділень інтенсивної терапії новонароджених дитячих лікарень, акушерських стаціонарів та лікарень загального профілю в Україні** ..... 77

**Висновки до розділу** ..... 83

## **РОЗДІЛ 3**

**Експериментальні дослідження** ..... 93

**3.1. Морфологічні та імуногістохімічні зміни у нейронах стовбура головного мозку щурів при застосуванні експериментальної моделі гіпоксії** ..... 93

**3.2. Загальний дизайн та план-опис експериментальної частини дослідження** ..... 94

**3.3. Морфологічні зміни у нейронах стовбура головного мозку щурів в умовах застосування експериментальної моделі гіпоксії та нейропротекторної і метаболічної корекції** ..... 98

**3.4. Імуногістохімічний метод визначення експресії генів CD95 APO-1/Fas і Bcl-2 у нейронах стовбура головного мозку щурів в умовах застосування експериментальної моделі гіпоксії та нейропротекторної і метаболічної корекції** ..... 99

**3.5. Зміни у мембранах мітохондрій нейронів у щурів при застосуванні експериментальної моделі гіпоксії** ..... 104

**3.6. Морфофункціональні зміни у мітохондріях нейронів стовбура головного мозку щурів при застосуванні експериментальної моделі гіпоксії та їх коригування за допомогою Цереброкуруну® і Ліпіну®** ..... 107

**Висновки до розділу** ..... 114

## **РОЗДІЛ 4**

<b>Ретроспективне дослідження особливостей перебігу асфіксії у доношених дітей</b> . . . . .	121
<b>Висновки до розділу</b> . . . . .	132

## **РОЗДІЛ 5**

<b>Динаміка основних змін метаболізму у новонароджених, які перенесли асфіксію</b> . . . . .	133
5.1. Вивчення енергетичного метаболізму у новонароджених, які перенесли асфіксію, за показниками рівня активності лактатдегідрогенази та сукцинатдегідрогенази . . . . .	134
5.2. Дослідження активності сумарних нітритів та нітратів ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) у новонароджених, які перенесли асфіксію . . . . .	141
5.3. Дослідження маркерів підвищеної проникливості клітинних мембран (НСЕ, КФК-ВВ) у новонароджених, які перенесли асфіксію . . . . .	144
5.4. Дослідження IL-1 $\beta$ та IL-6 у новонароджених, які перенесли асфіксію, в динаміці раннього неонатального періоду . . . . .	148
5.5. Визначення генетичної детермінанти неврологічних уражень гіпоксичного генезу в новонароджених, які перенесли асфіксію . . . . .	151
<b>Висновки до розділу 5</b> . . . . .	156

## **РОЗДІЛ 6**

<b>Дослідження та ідентифікація ранніх маркерів гіпоксичного ураження ЦНС у дітей, які перенесли асфіксію</b> . . . . .	159
6.1. Аналіз окремих паттернів шкали нейроповедінкового моніторингу як ранніх маркерів гіпоксичного ураження ЦНС у новонароджених, які перенесли асфіксію, з урахуванням генетичної детермінанти . . . . .	159

<b>6.2. Дослідження операційних характеристик діагностичних тестів – ранніх маркерів гіпоксичного ураження ЦНС</b> .....	<b>165</b>
<b>Висновки до розділу 6</b> .....	<b>172</b>

## **РОЗДІЛ 7**

<b>Наукове обґрунтування кластерної моделі організаційних та лікувально-реабілітаційних заходів щодо менеджменту в аспекті асфіксії новонароджених</b> .....	<b>175</b>
--	------------

<b>7.1. Наукове обґрунтування та ефективність комплексу заходів для лікування дітей, які народились із асфіксією</b> .....	<b>176</b>
7.1.1. Методологія дослідження .....	176
7.1.2. Медична ефективність метаболічної терапії порівняно зі стандартним комплексом лікування новонароджених з асфіксією .....	179
7.1.3. Медична ефективність нейропротекторної терапії порівняно зі стандартним комплексом лікування .....	193
7.1.4. Медична ефективність метаболічної та нейропротекторної терапії порівняно зі стандартним комплексом лікування .....	208
<b>7.2. Катamnестичне дослідження захворюваності та нервово-психічного розвитку дітей, за якими велось спостереження</b> .....	<b>220</b>
<b>7.3. Комплекс організаційних заходів та їх ефективність</b> .....	<b>230</b>
7.3.1. Комплекс заходів, спрямованих на постійне безперервне навчання лікарів та середнього медичного персоналу з питань первинної реанімації та післяреанімаційного ведення новонароджених .....	231
<b>Висновки до розділу 7</b> .....	<b>234</b>

## **РОЗДІЛ 8**

<b>Медико-психологічні аспекти виходжування новонароджених</b> .....	<b>239</b>
--	------------

<b>8.1. Особливості психічного розвитку новонароджених з порушеннями нервової системи</b> .....	<b>239</b>
---	------------

8.2. Стимулювання та корекція нервово-психічного розвитку немовлят, що мають порушення нервової системи . . . . .	243
8.3. Робота з батьками, діти яких мають порушення нервової системи . . .	249
Висновки до розділу 8 . . . . .	252

## **РОЗДІЛ 9**

<b>Аналіз і узагальнення результатів досліджень . . . . .</b>	<b>253</b>
---	------------

## **Розділ 10**

<b>Висновки . . . . .</b>	<b>282</b>
---------------------------	------------

## **Розділ 11**

<b>Практичні рекомендації . . . . .</b>	<b>285</b>
---	------------

## **РОЗДІЛ 12**

<b>Тестові завдання для самоконтролю . . . . .</b>	<b>287</b>
<b>Відповіді . . . . .</b>	<b>310</b>

## **РОЗДІЛ 13**

<b>Глосарій . . . . .</b>	<b>311</b>
---------------------------	------------

## **РОЗДІЛ 14**

<b>Додатки . . . . .</b>	<b>315</b>
--------------------------	------------

## **РОЗДІЛ 15**

<b>Список використаних джерел . . . . .</b>	<b>333</b>
---	------------

## РОЗДІЛ 16

<b>Довідкова інформація</b> .....	367
<b>Переваги застосування препарату Цереброкурин® у лікуванні захворювань головного мозку у дітей</b> .....	368
<b>ЦЕРЕБРОКУРИН®</b> .....	378
<b>Новий протівірусний препарат в практичній неонатології Флавозід®</b> .....	382
<b>БЮВЕН МОНО®</b> .....	385
<b>Епобіокрин®</b> .....	389
<b>Влияние селективных штаммов пробиотиков на развитие экземы (исследование PANDA)</b> .....	397
<b>Лікування новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією за методом краніоцеребральної гіпотермії</b> .....	417
<b>Сурфактант – заместительная терапия респираторного дистресс синдрома новорожденных (РДСН)</b> .....	428
<b>Дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers®</b> .....	436
<b>Современные аспекты вскармливания недоношенных детей</b> .....	445
<b>Використання ліпосомальної форми препарату фосфатидилхоліну в лікуванні респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених</b> .....	454



## Вступ

Проблема асфіксії новонароджених привертає увагу клініцистів і науковців різних спеціальностей в усьому світі та, звісно, в Україні, оскільки її наслідки мають важливу медико-біологічну та соціально-економічну значимість [1–7]. Асфіксія – одна із безпосередніх причин високого рівня перинатальної захворюваності, смертності та інвалідності дітей [5, 8, 9, 10–12]. Упродовж 2003–2005 років показники захворюваності на асфіксію в Україні залишалися стабільно високими й становили у 2003 році 91,11%, в 2004 – 73,98%, у 2005 – 72,4% [13–15]. Завдяки впровадженню наказу №312 МОЗ України «Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» рівень виявлення цієї патології в нашій державі у 2007–2008 роках знизився й становив 51,78% та 38,4% відповідно, і залишається на першому місці в структурі захворюваності новонароджених [10].

Несприятливий перебіг вагітності та пологів призводить до негативного впливу на нервову систему і психіку дитини частіше, ніж ендо- та екзогенні фактори в постнатальному періоді. Окрім того, існує закономірність, згідно із якою раннє ураження нервової системи порівняно із пізнім має тяжчі наслідки у розвитку дитини. В цьому аспекті важливо підкреслити вплив хронічної матково-плацентарної недостатності, внутрішньоутробної інфекції, дефіциту харчування та несприятливих екологічних чинників на нервову систему плода. Антенатальне ураження нервової системи інколи маніфестує не так гостро і тяжко, як пологова травма чи гостра гіпоксія, але, як правило, саме антенатальні ураження є проградієнтними та псевдопроградієнтними за характером, що і призводить до незворотності негативних наслідків [20].

Про патогенетичні механізми розвитку асфіксії у новонароджених написано багато праць. Від ступеня тяжкості цього захворювання залежать перебіг і характер компенсаторно-адаптаційних реакцій дитини. Гіпоксія та обмежена перфузія мозку у кінцевому результаті формують неврологічну симптоматику, у тому числі й механізми системної запальної відповіді, ведуть до порушення бар'єрних функ-

цій, імунної дизадаптації у перинатальному періоді [16–24]. А надлишок активних продуктів перекисного окислення ліпідів призводить до ушкодження клітинних мембран, накопичення цитотоксичних амінокислот та вільних радикалів, запускає механізми апоптозу, пригнічує антиоксидантну систему організму, тим самим поглиблюючи гіпоксію і незворотні зміни структури та функцій нервових клітин [25–29].

Дослідженнями останніх років доведено необхідність підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів і вдосконалення самої системи поетапного інтенсивного лікування новонароджених, які перенесли асфіксію, догляду і спостереження за ними. Лікувальні заходи мають бути спрямовані на корекцію метаболічних порушень і системних соматичних розладів (центральної нервової системи [ЦНС], дихальної, серцево-судинної, сечовидільної та системи травлення). В перші три доби терапія новонароджених із гіпоксичними ураженнями має бути спрямована на попередження оксидантного стресу та уникнення енергодефіцитного стану, які відіграють безпосередню роль у виникненні ішемії мозку та інших тканин [30–35].

Єдиних поглядів на критерії діагностики, терапію та профілактику асфіксії на сьогодні немає, відсутнє також досконале визначення самого терміна «асфіксія» [36–39]. Зокрема, не досліджено в повному обсязі пускові механізми зміни нейроцитів під впливом гіпоксії. Недостатньо розроблено питання щодо лікування новонароджених із асфіксією та її наслідків. Подальшого вивчення й уточнення потребують механізми розвитку асфіксії [40–47].

Забезпечення здорового життя новонародженій дитині та своєчасна корекція виявлених патологічних змін – один із основних аспектів медичної науки, що вимагають розвитку і вдосконалення. Велика увага до надання допомоги дітям, наявність загальнодержавних і регіональних програм з цього питання обумовлені не лише необхідністю покращення соціального статусу дітей і морально-етичними проблемами, а й політичними аспектами, адже рівень дитячої захворюваності та смертності є мірилом соціального здоров'я суспільства й добробуту країни.

З урахуванням відсутності в Україні комплексних системних досліджень патологічних змін енергообміну в аспекті мітохондріальної недостатності, поліморфізму генів та індивідуальних особливостей новонароджених, а також низки проблем лікування та попередження тяжких уражень нервової системи немовлят під час пологів, про-

блема захворюваності на асфіксію набуває все більшої актуальності, оскільки від її вирішення залежать стан здоров'я дітей та показники дитячої інвалідності в країні.

У монографії продемонстровано лише деякі особливості отриманих авторами результатів досліджень, а також теоретичних положень щодо гіпоксії та асфіксії новонароджених, аспектів надання допомоги дітям лікарями-неонатологами. Метою цієї книги, написаної на основі діючих наказів, алгоритмів, протоколів надання невідкладної допомоги дітям і з урахуванням практичного досвіду авторів, є підвищення ефективності освіти у сфері неонатології та інтенсивної терапії не лише лікарів та інтернів, а й інших спеціалістів, які зіштовхуються у своїй роботі з проблемами невідкладної педіатрії.

Автори висловлюють вдячність всім колегам, чий науковий матеріал використано у роботі над цим посібником.



## Розділ 1

# Асфіксія у новонароджених. Проблеми та перспективи лікування на сучасному етапі

### 1.1. Визначення асфіксії та її розповсюдженість

Перинатальна охорона здоров'я плода та новонародженого – один із найважливіших напрямів сучасної медицини й неонатології зокрема. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), перинатальна патологія займає одне з перших місць серед причин смертності населення [48]. Останніми десятиліттями у зв'язку з досягненнями, отриманими завдяки новітнім медичним технологіям (зокрема таким, як пролонгація патологічної вагітності, реанімація новонароджених), особливої актуальності набувають питання, пов'язані з поліпшенням якості життя дітей із пре- та перинатальною патологією нервової системи. У цих немовлят виникають істотні порушення спочатку в постнатальній адаптації, потім зменшуються можливості засвоєння ними соціального досвіду, а кінцевим наслідком може стати соціальна дезадаптація дитини [49].

Якщо розглядати діагноз асфіксії новонародженого в історичному контексті, то цей термін використовувався ще наприкінці XIX – на початку XX ст. як у вітчизняній, так і в зарубіжній літературі [50]. Асфіксія новонароджених визначається як «відсутність або неадекватність дихання при наявності серцевої діяльності відразу після народження дитини» [51–54]; «комплекс клінічних проявів з усіма біохімічними та функціональними змінами в організмі новонародженого, що відбуваються під впливом кисневої недостатності» [55]; «киснева недостатність під час пологів, що супроводжується комплексом клінічних і біохімічних порушень» [40]. О. Г. Суліма та Т. В. Терещенко [50] визначають асфіксію новонароджених як пато-

логічний стан, зумовлений дією гіпоксії на плід в анте- або інтранатальному періоді, що характеризується функціональними та морфологічними змінами в організмі, притаманними гіпоксії, з порушенням функцій життєво важливих систем організму.

М. П. Шабалов трактує асфіксію новонародженого як «синдром, що характеризується відсутністю ефективного газообміну в легенях відразу після народження, неспроможністю дитини самотійно дихати, відсутністю серцебиття та інших ознак живонародженості (спонтанних рухів м'язів, пульсації пуповини)» [57]. Д. Клоерті та Е. Старк під перинатальною асфіксією розуміють інсульт у плода чи новонародженого через відсутність кисню (гіпоксію) або відсутність перфузії (ішемію) різних органів [58].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, причини асфіксії новонародженого як нозологічної форми захворювання лежать поза організмом плода і пов'язані зі стрімким порушенням матково-плацентарного кровообігу та кровообігу в пуповині, внаслідок чого швидко зменшується доступ кисню до тканин плода і розвивається гіпоксемія [41].

Церебральні порушення, обумовлені асфіксією, становлять найбільший відсоток у структурі захворюваності й смертності немовлят у неонатальному періоді та у ранньому дитячому віці [59–61]. Тому церебральні порушення об'єднують під одним терміном, який передає суть захворювання, – гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ), в якому поєднано такі поняття: гіпоксія – як основна патогенетична ознака, ішемія – як основа патологічних змін у мозку та головний мозок новонародженої дитини – як об'єкт ураження асфіксією [62].

За даними досліджень М. І. Levene та його співавторів [63], ГІЕ у доношених новонароджених становить 4,0–6,0 на 1000 народжених живими, а згідно із дослідженнями М. А. Khan та співавторів – 1,8 [64].

Найбільші епідеміологічні дослідження, проведені в США, показали, що частота неонатальних енцефалопатій становить від від 2,0 до 9,0 : 1000 [65]. Наукові джерела свідчать, що спостерігається стійка тенденція до зниження захворюваності новонароджених із асфіксією, швидше за все, завдяки профілактичним заходам, спрямованим на попередження внутрішньоутробної гіпоксії та асфіксії під час пологів, запровадження протоколів та алгоритмів лікування, а також вдосконалення процесів реанімації, інтенсивної терапії та догляду за новонародженими [20].

Серія досліджень, проведених у графствах Англії та Уельсу, показала, що частота ГІЕ у новонароджених дітей знизилася із 7,7 : 1000 у 1976–1980 рр. до 4,6 : 1000 у 1984–1988 рр. [66]. Дослідження

J. Smith та співавторів [67] показали подальше зниження ГІЕ впродовж 1992–1996 рр. – до 1,9 на 1000 народжених загалом та до 1,2 – на 1000 випадків тяжких форм захворювання і захворювань середньої тяжкості. Дані, отримані в Західній Австралії, свідчать про те, що ГІЕ там фіксують з частотою 1,9–3,8 на 1000 народжених, із них внаслідок гіпоксії при пологах – 1,6 : 1000 [68, 69].

У праці О. П. Попова вказано, що різного ступеня тяжкості гіпоксичні ураження органів та систем у новонароджених бувають у 6–8 випадках на 1000 народжень [16]. При цьому перинатальні ураження ЦНС плода гіпоксичної природи становлять 60–90% [62, 70].

За даними, зафіксованими провідними вітчизняними неврологами, перинатальні ураження після перенесеної асфіксії обумовлюють більшу частину випадків дитячої інвалідності [71–73]. За даними досліджень зарубіжних спеціалістів, частота асфіксії перевищує 5% у структурі захворюваності новонароджених, а її тяжкі ускладнення, які призводять до інвалідності з дитинства, становлять понад 60%. Окрім того, у дітей із нетяжкими проявами перинатальної патології в подальші роки нерідко діагностують мінімальні церебральні дисфункції, які суттєво ускладнюють їх навчання і розвиток [74].

Серед проаналізованих J. E. Lawn причин смертності 4 млн новонароджених за 2005 рік, асфіксія становить 23% [75].

У Російській Федерації асфіксія при пологах у 2007 році становила 48,9% в структурі перинатальної захворюваності [76].

Внутрішньоматкова гіпоксія та гіпоксія під час пологів, обумовлена порушенням матково-плацентарного кровообігу, в 38,45% випадків є причиною перинатальної смертності і в 59,04% – причиною мертвонароджуваності. За даними, отриманими Ю. І. Барашневим, плід із внутрішньоутробною гіпоксією в 72,4% випадків помирає під час пологів або в ранньому неонатальному періоді [77].

В Україні рівень асфіксії у новонароджених з 1990-го по 1999 рік зріс майже вдвічі – з 52,3% до 115,2‰ на 1000 народжених живими і в структурі захворюваності новонароджених посів першу позицію. Упродовж 2003–2005 років показники захворюваності на асфіксію залишалися стабільно високими й становили у 2003 році 91,11%, в 2004-му – 73,98%, у 2005-му – 72,4% [8, 13, 14]. У 2008 році цей показник в Україні знизився до 38,4%, але в структурі захворюваності новонароджених залишився на першому місці. Наприклад, у Полтавській області останніми роками асфіксія також займає одне з перших місць у структурі захворюваності новонароджених, і її рівень становив 45,61% у 2007 році та 38,4% – у 2008-му [10].

У структурі смертності новонароджених в Україні за 2004 рік внутрішньоматкова гіпоксія плода та асфіксія новонародженого була на третьому місці, а в 2008-му становила 0,6‰ і займала третю позицію [14]. В структурі смертності новонароджених Полтавської області у 2008 році внутрішньоматкова гіпоксія плода та асфіксія новонародженого становила 0,6‰ [10]. Первинної реанімації потребувало 4,76% немовлят із 100 новонароджених живими в Україні у 2008 році, а в Полтавській області – 4,05% [10].

Таким чином, як показав огляд літературних джерел, асфіксія досі залишається вагомою причиною захворюваності та смертності немовлят в Україні та у світі в цілому.

## **1.2. Концепція етіопатогенезу асфіксії та пов'язані з нею основні проблеми, які залишаються невирішеними на сучасному етапі**

При оцінюванні стану головного мозку новонародженої дитини до 70-х років ХХ століття використовували, як правило, дані анамнезу та неврологічного статусу, тому досконало дослідити патогенетичні зміни при даній патології було практично неможливо. У 80-ті роки завдяки застосуванню новітніх технологій для виходжування новонароджених вдалося отримати нові дані про структуру та функції мозку дитини, особливості церебрального кровотоку, реакції мозку на негативну дію гіпоксії та його компенсаторні можливості [78–81].

Це дало змогу вченим визначити основні причини гіпоксії плода:

- розлади матково-плацентарного та фетоплацентарного кровообігу, до яких відносять морфофункціональні порушення пуповини і плаценти, аномалії родової діяльності, імперданс кровообігу в пуповині при стисненні або утворенні вузлів, гіповентиляція вагітної внаслідок анестезії під час пологів [82];
- киснева недостатність, що розвивається в результаті ряду екстрагенітальних захворювань матері, серцево-судинної та дихальної систем, анемії, цукрового діабету та ін. [83];
- порушення функцій зовнішнього дихання та альвеолярно-гематичного бар'єра внаслідок родової травми (мозкового кровообігу, внутрішньочерепного крововиливу), прохідності дихальних



шляхів (аспірація навколоплодовими водами, меконієм, слизом) [84–86];

- вроджені вади серцево-судинної або легеневої систем плода; анемія у зв'язку з гемолітичною хворобою новонародженого; генералізована інфекція, що спричиняє метаболічні розлади та їх розвиток і призводить до порушень нервової регуляції та функцій серцево-судинної системи й дихання, несвоєчасного збудження дихального центру, затримки спонтанного дихання у новонародженого [87–89].

Таким чином, будь-який процес, що порушує материнську оксигенацію, послаблює кровоток від матері до плаценти і від плаценти до плода, а також газообмін через плаценту в фетальних тканинах і збільшує потребу в  $O_2$  та викликає або загострює асфіксію [90–93].

Асфіксія і її вплив на мозок, що розвивається, знаходяться в центрі уваги дослідників упродовж багатьох років. На даний час виділяють дві головні ланки патогенезу:

- «метаболічна катастрофа», пусковим механізмом якої є дефіцит  $O_2$ , а безпосередньо ушкоджують його продукти порушеного метаболізму;
- церебрально-васкулярні розлади та порушення механізму ауторегуляції мозкового кровообігу, які виникають при дефіциті  $O_2$ .

Це не що інше, як два фрагменти одного процесу (мозкового кровообігу та метаболізму мозку). Схема нейрональних ушкоджень при дефіциті  $O_2$ , пов'язаних із перинатальною гіпоксією, має такий вигляд: ушкодження гемато-енцефалітичного бар'єра, → порушення метаболізму глюкози (гексозомонофосфатного шляху), а далі – синтезу ліпідів та нуклеїнових кислот → зниження рівня рН тканин (у періартеріальному просторі) → накопичення молочної кислоти → підвищення вмісту  $PCO_2$  → зниження артеріального тиску та швидкості мозкового кровотоку → порушення гемостазу кальцію, зниження вмісту високоенергетичних фосфатних сполук, підвищення рівня лактату в тканинах мозку → накопичення жирних кислот (арахідонової кислоти) → зміни проникливості нейронів → втрата церебральної ауторегуляції мозкового кровообігу [94–96].

В експериментальних дослідженнях, які проводили на приматах, було встановлено, що час виникнення, тривалість та вираженість гіпоксії обумовлені морфологічними змінами в мозку тварин, при цьому гостра й тяжка асфіксія впливає здебільшого на стовбурові структури мозку, а менш виражена та менш тривала – на його кору і спричиняє дифузні коркові порушення [97].

М. П. Шабалов та співавтори, аналізуючи шоковий стан у новонародженого при асфіксії, виділили три основні періоди: порушення дихання та церебральної гемодинаміки, енергодефіцит серця і мозку, функціональна недостатність окремих органів та систем (поліорганна недостатність) [98].

Морфологічним субстратом гіпоксії та асфіксії, як правило, є повнокров'я головного мозку, його загальний та локальний набряк, при тяжких ураженнях – різноманітні крововиливи або утворення ділянок ішемії з подальшими гліозом або кістозною дегенерацією. Для доношених дітей більш характерні субарахноїдальні крововиливи [99]. J. J. Volpe виділяє варіанти патогенезу ГЕ внаслідок внутрішньоутробної гіпоксії, результатом якої є набряк головного мозку та некроз мозкової речовини, і декілька ланок у кожному:

- внутрішньоутробна гіпоксія → зниження рівня оксигенації та підвищення насиченості вуглекислою → ацидоз у плода → внутрішньоклітинний набряк → набухання мозкової тканини → локальне послаблення мозкового кровообігу → генералізований набряк мозку → підвищення внутрішньочерепного тиску → генералізоване послаблення мозкового кровообігу → некроз мозкової речовини;
- внутрішньоутробна гіпоксія → зниження рівня оксигенації та підвищення насиченості вуглекислоти → ацидоз у плода → послаблення судинної ауторегуляції → послаблення мозкового кровообігу → некроз мозкової речовини → набряк головного мозку [100].

За висновками ряду спеціалістів, основні ураження головного мозку виникають не тільки під час гіпоксії, але й у період, який настає за нею [101]. Серед них виділяють, зокрема, такі:

- ефект реоксигенації («кисневий парадокс» – пошкоджуюча дія високих концентрацій кисню: на нейрон та глію);
- тривала гіперперфузія та артеріальна гіпотензія;
- підвищена активність протеолітичних ферментів;
- утворення вільних радикалів та активація перекисного окислення ліпідів;
- інтрацелюлярне накопичення  $\text{Ca}^{2+}$ .

Експериментальне вивчення внутрішньоутробної гіпоксії на тваринах засвідчило хвилеподібні зміни в мозку, коли після короткого періоду нейродистрофічних процесів під безпосереднім впливом гіпоксії в мозку починають домінувати синтетичні, репаративні процеси, які знову змінюються нейродистрофічними і т.д. [102, 103].

Безпосередньою реакцією плода та новонародженого на гіпоксію є підвищення інтенсивності роботи серця, мозкового кровообігу та за-

безпечення  $O_2$  мозкової тканини. До тих пір поки вміст  $O_2$  в артеріальній крові у новонародженого встигає відновлюватись (до 90%), мозкові ураження не наступають. Послаблення відновлюваності концентрації  $O_2$  (менше 90%) сприяє розвитку головного мозку [104]. Структури головного мозку по-різному переносять кисневе годування. Це пов'язано з тим, що рівень зрілості цих структур залежить від топографічної зони мозку. Так, продовгуватий мозок має високу чутливість до  $PCO_2$ , тому при гіпоксії у ньому зразу посилюється кровообіг і прискорюється споживання глюкози. На відміну від продовгуватого мозку, в білій речовині мозкових гемісфер, для яких характерна низька чутливість судин до  $PCO_2$  (внаслідок їх незрілості), зміни регіонального кровообігу несуттєві [105].

При гіпоксії як «шоковому факторі» розвиваються складні порушення в кардіогемодинаміці плода, обумовлені посиленням викидом гормонів надниричкових залоз, у першу чергу катехоламінів. Це викликає централізацію кровообігу плода; перерозподіл об'єму циркулюючої крові з переважним забезпеченням киснем мозку, серця, надниричків; послаблення кровообігу в системі мікроциркуляції шкіри, підшкірної клітковини, в шлунково-кишковому тракті, нирках, легенях і частково – в печінці [106–108].

Р. С. Vannucci за допомогою мікроскопічних досліджень виявив, що короткотривала гіпоксія викликає зворотні порушення структур мозку – переваскулярний та перефокальний набряк і діapedезні крововиливи, а довготривала – дистрофію нейронів, проліферацію глії, склерозування та утворення кістозних порожнин на місці малих ділянок некрозу. При цьому найчастіше ушкоджуються верхні шари кори півкуль головного мозку, зоровий бугор та підкоркові ядра [109].

Тривалий час домінувала думка, що нестача кисню є основним фактором ураження та деструкції нервових клітин. А от С. В. Попов у своїй праці [16] зазначив, що перенасичення крові киснем в умовах порушення системи його утилізації також є безпосереднім фактором ушкодження і призводить до накопичення цитотоксичних амінокислот та похідних вільних радикалів під час штучної вентиляції легенів (ШВЛ). Саме гіпоксія, яка є однією з головних ланок у патогенезі набряку головного мозку, сприяє підвищенню інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). У свою чергу, надлишок хімічно активних продуктів ПОЛ ушкоджує клітинні мембрани, пригнічує антиоксидантну систему організму, тим самим поглиблюючи гіпоксію [18, 110].

Гіпоксія та обмежена перфузія або її припинення в певній зоні мозку формують неврологічну симптоматику та запускають механіз-

ми системної запальної відповіді спочатку в локальній зоні, а потім в інших органах – «мішенях» гіпоксії, що призводить до порушення бар'єрних функцій, імунної дизадаптації та виникнення інфекційного процесу в організмі новонародженого в перинатальному періоді [111, 112]. В цій же праці засвідчено, що церебральний кровообіг доношених новонароджених в нормі становить 50–60 мл/хв на 100 г ваги мозку. У дітей, які перенесли асфіксію, може порушитись ауто-регуляція мозкового кровообігу і зміниться лінійний зв'язок між кров'яним тиском і церебральним кровообігом. При цьому виникають ймовірні передумови крововиливів та інфарктів. Ці механізми діють при перивентрикулярній лейкомаляції та перивентрикулярно-інтравентрикулярних крововиливах. Водночас, як вважають ці автори, в ряді випадків послаблення церебрального кровообігу може не мати лінійної залежності від кров'яного тиску [113, 114].

Як зазначено вище, основними факторами ураження головного мозку при гіпоксії є ацидоз, накопичення амінокислот та вільних радикалів. Саме ацидоз – незмінний супутник кисневої недостатності, що проявляється у високій концентрації молочної кислоти в тканинах. Що більше її накопичується, то менше можливостей відновлення церебральних функцій. Серед амінокислот, які здійснюють токсичний вплив на мозкову тканину, виділяють  $\gamma$ -амінобутирову кислоту, глутамат, аспартат, таурин, фосфоетаноламін та етаноламін. Вільні кисневі радикали розцінюють як потенційно деструктивні речовини, які ушкоджують клітинні мембрани та мітохондрії (супероксидний іон, гідроксія та ін.). В основу цих досліджень покладено гіпотезу ушкодження нейронів при ішемії та аноксії, яке відбувається шляхом гіперстимуляції глутаматних рецепторів і включає каскад внутрішньоклітинних реакцій [115–119].

Серед амінокислот, які накопичуються в мозку під час гіпоксії, особливо виділяють глутамат. На частку глутаматних рецепторів (NMDA-рецепторів) припадає близько 80% синапсів та нейронів у корі та гіпокампі. Роль глутаматних рецепторів дуже велика, тому що вони є основними рецепторами-збудниками в мозку, які задіяні в інтегративних процесах в ЦНС, у регуляції сенсорної та моторної функцій, а також в диханні й кардіоваскулярній діяльності [120].

A. Gunn та A. D. Edwards в дослідженні ГІЕ акцентують увагу на місцевому дисбалансі обміну макроергічних з'єднань, надмірному ПОЛ, порушенні  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$  -АТФазної активності, позаклітинному накопиченні  $\text{K}^+$  і внутрішньоклітинному –  $\text{Ca}^{2+}$ , внутрішньоклітинному ацидозі та патологічних змінах в обміні нейротрансмітерів [119].

За висновками Р. Ж. Магго, основними ланками гіпоксично-ішемічного стресу при гіпоксії є виникнення дефіциту кисню, запуск глутаматно-кальцієвого каскаду, ініціація ПОЛ і збільшення вмісту оксиду азоту (ОА), активація синтезу факторів запалення та апоптозу [121].

О. Г. Суліма вважає, що пантогенезу асфіксії притаманні порушення клітинних мембран з подальшим розвитком електролітного дисбалансу (натрію, калію, кальцію, магнію тощо). При цьому відбуваються глибокі зміни на клітинному рівні (кількості нейротрансмітерів, переоксидація ліпідів, білків, зростання кількості вільних радикалів тощо), які спричинюють розвиток у новонароджених поліорганної недостатності [11].

Таким чином, на основі огляду ряду наукових джерел можна стверджувати, що в існуючих схемах патогенезу асфіксії детально висвітлено:

- на рівні органів – порушення церебрального кровообігу та набряк головного мозку, розлади кардіогемодинаміки, розвиток дихальної недостатності, обумовленої аспірацією навколоплідними водами, меконіальними навколоплідними водами, функціональна недостатність усіх органів та систем – синдром поліорганної недостатності (СПОН);
- на клітинному рівні: порушення електролітного, амінокислотного та енергетичного обміну; дисбаланс оксидантно-прооксидантної системи та внутрішньоклітинний ацидоз.

Але є також різнопланові відомості про роль мітохондрій у патогенезі асфіксії, обмежені дані про зміни ОА у новонароджених з асфіксією та про недостатньо з'ясовані апоптичні зміни нейронів. Тому наш подальший пошук було спрямовано на вивчення енергетичного метаболізму та мітохондріальних дисфункцій, ролі ОА та апоптозу в розвитку гіпоксичного ураження головного мозку.

### **1.2.1. Зміни енергетичного метаболізму нейронів та мітохондріальна дисфункція при асфіксії**

Згідно з уявленнями сьогодення енергетичний обмін є сукупністю реакцій окислення, які проходять у всіх клітинах органів та систем дитини. Його головна функція – забезпечення організму енергією у вигляді аденозиндифосфорної кислоти (АДФ), яка синтезується головним чином у мембранах мітохондрій шляхом клітинного дихання та окислювального фосфорилування.

Особливо активно формуються зараз уявлення про роль порушень клітинного енергообміну в генезі найрізноманітніших патологічних процесів [122–127]. Енергообмін на рівні як цілого організму, так і окремої клітини – це грандіозний комплекс складних і детально організованих процесів, які забезпечують фактично всі сторони життєдіяльності матерії. Центральною ланкою у цьому комплексі є мітохондрії – органели загального призначення, тобто структури, які знаходяться в цитоплазмі усіх еукаріотичних клітин і виконують життєво важливі для кожної клітини функції: окислення органічних молекул із синтезом аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ), регуляцію апоптозу, утворення стероїдів, внутрішньоклітинний розподіл кальцію, та, можливо, й інших речовин [124].

Система біологічного окислення, що локалізована в мембрані мітохондрій, здійснює дегідрування органічних субстратів і послідовне перенесення відновлювальних еквівалентів на кисень через ряд переносників-транспортерів – електронів та протонів. Саме ця система утворює дихальний ланцюг мітохондрій, компонентами якого є НАДФ-дегідрогеназа, СДГ, коензим Q (убіхінон), цитохроми (b,c,c<sub>1</sub>,a,a<sub>3</sub>), залізо-сіркові білки. СДГ окислює янтарну кислоту, входить до складу молекулярного комплексу сукцинат-коензим Q-редуктази, відповідає за утворення АДФ та АТФ у ланцюгу окисного фосфорилування і забезпечує в кінцевому результаті окислювально-відновні процеси в тканинах організму, в тому числі в головному мозку [128].

Фермент ЛДГ також бере участь у циклі Кребса та відповідає за продукування АТФ і врешті-решт – за окислювально-відновні процеси в тканинах організму, в тому числі в головному мозку. Тому ЛДГ розцінюється як дуже впливовий фермент саме енергетичного обміну [129].

Важливою особливістю біоенергетичних процесів в організмі є подвійність генетичного кодування (ядерною та мітохондріальною дезоксирибонуклеїновою кислотою) окремих елементів тканинного дихання [130].

Так, S. Nass і M. V. K. Nass виявили новий генетичний апарат у мітохондріях – кільцеву ДНК, яка за багатьма характеристиками нагадує бактеріальні хромосоми [131]. Тому зараз вважається, що еволюційно мітохондрії – це бактерії-симбіонти, які увійшли в процесі філогенезу в ядерні клітини [132]. Попри наявність в мітохондріях своєї ДНК, нею кодується тільки 2% білків, які використовуються в мітохондріях, а 98% спадкової інформації про мітохондріальні білки закладено в ядрі клітини, тому мітохондріальні порушення можуть бути пов'язані і з ядерними мутаціями [133].

На сьогодні відомий комплекс факторів, що призводять до відносного (порівняно з ядерним геномом) прискореного накопичення мутацій мітохондріальної ДНК:

- більш інтенсивний синтез мітохондріальної ДНК, ніж ядерної;
- значно більша частота можливості помилок у структурі ферментів (ДНК-полімераз та ДНК-репараз), які беруть участь у синтезі мітохондріального геному;
- ефект так званого окислювального стресу, коли незахищений ядерними гістонами геном пошкоджується продуктами перекисного окислення [134].

Відомо, що в мітохондріях є як звичайні, так і мутантні ДНК. Вважається, що мітохондрії в ембріональному періоді (починаючи з ділення зиготи) розподіляються по організму довільно. В результаті одна і та ж мутація може мозаїчно та в різному співвідношенні бути представлена в різних органах і тканинах, що має індивідуальне відображення в клінічних проявах мітохондріальної недостатності, а поліморфізм проявляється при тяжкому ураженні у вигляді полісистемної мітохондріальної недостатності. Перевищення порога чутливості (збільшення кількості зміненої ДНК, що викликає серйозні розлади енергетичного обміну та дисфункцію конкретного органа чи системи) супроводжується дисбалансом між енергопродукуванням та енерговитратами з відповідними клінічними розладами [135, 136]. Мутації мітохондріальної ДНК у перший рік життя дитини, коли потреби організму в енергії, отримуваної шляхом окислювального фосфорилування обмежені, клінічно можуть не проявлятися, але надалі, в міру активації процесів тканинного дихання, ці мутації можуть реалізуватися в дисфункції органів та систем [134].

У сучасній педіатрії все більшої значущості набуває вчення про полісистемність порушень клітинного енергообміну (мітохондріальна патологія). Стрижневий аспект цього розділу медицини – спадковий синдроми, в основі яких лежать мутації генів, що відповідають за мітохондріальні білки. Генетичним дослідженням з проблем мітохондріальної патології сприяла велика кількість спадкових захворювань, пов'язаних із мутаціями саме мітохондріальної ДНК. Поряд з «первинними мітохондріальними хворобами» існує достатньо великий клас станів, які характеризуються «вторинною» мітохондріальною недостатністю. За твердженням В. С. Сухорукова, близько третини всіх дітей-інвалідів у симптомокомплексі своїх захворювань мають ознаки полісистемного порушення клітинної енергетики [137]. Індивідуальність енергетичного статусу, яка також зумовлена генетичним полі-

морфізмом кожного індивідуума, спричиняє специфічний перебіг захворювання у кожному конкретному випадку [138].

Зараз є загальноприйняте трактування «мітохондріальної дисфункції» як типового патологічного процесу без будь-якої етіологічної та нозологічної специфічності. Розвиток мітохондріальної дисфункції призводить до порушення зворотного захоплення медіаторів катехоламінів, дофаміну, серотоніну, до розладів іонного транспортування та нервового імпульсу, послаблення синтезу білка, порушення процесів трансляції й транскрипції, активації енергозатратних енергопродукуючих реакцій та до стрімкого зниження енергетичних запасів нейрональних клітин [138].

М. І. Баканов та його співавтори вказують, що дефіцит енергозабезпечення призводить до розладу регуляції життєво важливих функцій у новонароджених, тяжких неврологічних порушень та ушкоджень серцево-судинної й дихальної систем. Особливо чутливими до гіпоксії є нейроглія та кардіоміоцити, оскільки в цих клітинах мітохондрії становлять до 30% об'єму цитоплазми [139].

Крім того, процеси гліколізу та глюконеогенезу, первинний клітинний захист, синтез антитіл, транспортування речовин через клітинну мембрану неможливі без АТФ [140].

Багатьма дослідженнями доведено, що для функціонування внутрішньомітохондріальної частини процесу енергообміну необхідний кисень, тому саме гіпоксія є причиною найбільш виражених порушень енергозабезпечення та невідповідності між енергопотребами клітини й енергопродукуванням у системі мітохондріального окислювального фосфорилування [98, 124, 125, 141].

Дефіцит кисню як акцептора електронів у тканинах призводить до порушень транспортування в циклі лимонної кислоти, відновлення енергії шляхом посилення мозкового кровообігу та анаеробного метаболізму. Тому для підтримання оптимального рівня енергії АТФ витрачається фосфокреатинін, що, у свою чергу, викликає недостатність АТФ-азних механізмів, порушення  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$ -насоса, деполяризацію та підвищену проникливість пресинаптичних мембран і викид збудливих амінокислот (глутамату, аспартату, цитруліну) [142–145].

Гіпоксія/ішемія, спричинюючи неадекватне насичення мітохондріальної цитохромоксидази киснем, порушує транспортування електронів у мітохондріях, що, у свою чергу, призводить до підвищення концентрації супероксиданіону та переходу вільних радикалів із мітохондрій у цитоплазму. Підвищення концентрації внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$ , яке відбувається при гіпоксії, активує NO-



синтетазу, циклооксигеназу та ліпоксигеназу і сприяє утворенню вільних радикалів. Разом з цим накопичення внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  призводить до підвищення активності протеаз, які за допомогою кантиндегідрогенази утворюють окис кантину та вільні радикали. Надлишок вільних радикалів сприяє додатковому звільненню збуджувальних амінокислот, активації NMDA-рецепторів («хибне коло»), а також діє на ненасичені жирні кислоти та холестерин, активуючи перекисне окислення ліпідів [144].

Під дією гідроксил-радикалів відкриваються мітохондріальні пори, а також відбувається експресія і вихід у цитозоль проапоптотичних білків. Відкриття пор перетворює мітохондрії з «електростанцій» у «печі» для субстратів окислення без утворення АТФ. Під час біологічних досліджень було встановлено, що порушення кисневого режиму тканин, гіперпродукування ексайтотоксичних амінокислот, зниження «нормальної акумуляції»  $\text{Ca}^{++}$  мітохондріями та пошкодження мембран мітохондрій підсилюють відкриття пор для виходу апоптотичних білків із пошкодженої мітохондрії [138].

Мозок як основний орган-мішень при гіпоксії чутливий як до гіпоксії, так і до гіпоглікемії. Енергетичне забезпечення мозку обумовлене насамперед аеробними механізмами, тому мозок більш чутливий до гіпоксемії, ніж до гіпоглікемії. Головний метаболізм глюкози в мозку здійснюється шляхом гліколізу, а потім – в циклі трикарбонових кислот. Активність гліколітичних ферментів циклу Кребса досить висока, і саме вона запобігає накопиченню в мозку лактату. Піруватдегідрогеназна система перетворює піруват на ацетил-КоА, більша частина якого іде на утворення ацетилхоліну. Синтез аспартату та глутамату деякою мірою забезпечується проміжними продуктами циклу Кребса – кетокислотами. Надмірне використання проміжних продуктів циклу лежить в основі порушення метаболізму вуглеводів у ЦНС. Окрім того, організм дитини потребує великої кількості незамінних амінокислот, а їх дефіцит призводить до специфічних метаболічних порушень і негативного азотного балансу [146].

Через найбільшу енергозалежність нервова та м'язова системи найчастіше зазнають ушкоджень при захворюваннях, пов'язаних з клітинною біоенергетикою [130, 147].

У ході проведеного Е. А. Ніколаєвою зі співавторами морфологічного та гістохімічного обстеження біопатів м'язової тканини при окремих формах хвороб клітинної біоенергетики спадкової патології мітохондрій було виявлено феномен «порваних» або «шершавих»

червоних волокон (ragged red fibres-RRF) – основної морфологічної ознаки мітохондріальної недостатності. Крім цього, при вивченні біоптатів виявлено збільшення кількості мітохондрій, посилення вакуолізації їх матриксу, розрушення крист, наявність паракристалічних включень [141].

Останніми роками в науковій сфері з'явилася низка праць про захворювання, пов'язані з енергетичною недостатністю клітин. Так, Ю. Є. Вельтищев серед причин порушення нервово-психічного розвитку на даний час виділяє велику кількість захворювань, пов'язаних з недостатньо активним продукуванням енергії клітинами, – мітохондріальні енцефалопатії [130].

Н. Е. Громадою та О. П. Ковтуном зазначено, що у дітей з ознаками декомпенсованої гідроцефалії фіксуються найменші показники вмісту ЛДГ головного ферменту клітинного енергетичного обміну, а у дітей зі структурними змінами головного мозку, діагностованими за даними нейросонографії (НСГ), навпаки – високі [129].

Ю. Д. Годованець та співавтори виявили достовірний взаємозв'язок між активністю ЛДГ та інтенсивністю окисної модифікації білків і рівнем ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 у новонароджених із ГІЕ в ранньому неонатальному періоді [135].

Таким чином, огляд наукових літературних джерел підтверджує важливу роль мітохондрій в енергетичному обміні клітин та розвитку цілої низки захворювань, пов'язаних як з первинними, так і з вторинними їхніми дисфункціями, що обумовлює необхідність подальших досліджень для з'ясування ролі енергетичного дисметаболізму в розвитку асфіксії, ГІЕ та неврологічних ускладнень, які призводять до інвалідності дітей.

## **1.2.2. Патогенетичні аспекти дії активних радикалів у новонароджених, які перенесли асфіксію**

Молекула ОА розцінюється фахівцями як перший представник нового класу сигнальних молекул, що здійснюють міжклітинну комунікацію та регуляцію великої кількості функцій у різних тканинах і системах організму. Значення ОА настільки велике, а його дослідження настільки вражаючі, що у 1992 році в одному з найпрестижніших наукових видань, журналі «Science», цю молекулу було названо молекулою року [148]. ОА за хімічною структурою відносять до двоатомних нейтральних молекул. Ця досить проста і маленька молекула газу має надзвичайно високу хімічну реактивність завдяки

її вільнорадикальній структурі. Відсутність заряду та малі розміри забезпечують їй високу проникливість через мембрани клітин і субклітинних структур. Коефіцієнт дифузії для ОА приблизно в 1,4 разу більший, ніж для кисню. ОА має особливу здатність легко проходити через клітинні мембрани, що наближає її до ідеальних клітинних мессенджерів. ОА – короткоживуча і нестабільна молекула, в присутності кисню вона швидко конвертується в  $\text{NO}_2^-$  і  $\text{NO}_3^-$ , які в фізіологічних умовах легко виводяться з організму. Маючи велику спорідненість з  $\text{Fe}^{2+}$ , ОА легко взаємодіє з ферментами і білками, що містять  $\text{Fe}^{2+}$ , а взаємодіючи з гемоглобіном, інактивує його [149]. Період її напіврозпаду в живих організмах становить від 2 до 50 сек – через дуже швидке окислення до двоокису азоту, який у водних розчинах також швидко перетворюється на нітрит- ( $\text{NO}_2^-$ ) або нітратіони ( $\text{NO}_3^-$ ) [150, 151].

ОА синтезується із ендогенного L-аргініну ензимом NO-синтетазою (NOS), яка може інгібуватися аналогом L-аргініну. Встановлено, що в організмі активно функціонують три ізоферменти (NOS), які містяться в ендотеліальних клітинах, астроцитах та нейронах:

- нейрональна NOS (nNOS). Регулює синаптогенез та ремоделювання і залежить від  $\text{Ca}^{2+}$ ;
- ендотеліальна NOS (eNOS). Регулює судинний тонус, викликаючи вазодилатацію, і залежить від  $\text{Ca}^{2+}$ ;
- індукуюча NOS (iNOS). Міститься в макрофагах і астроцитах, індукується цитокінами та не залежить від  $\text{Ca}^{2+}$ .

NOS продукує вільні радикали  $\text{NO}(\text{NO}\cdot)$ . Активація NMDA-рецепторів викликає продукування nNOS, що сприяє утворенню  $\text{NO}\cdot$ , призводить до пошкодження нейронної ДНК, а її взаємодія з супероксидом через пероксинітрит викликає продукування гідроксильних вільних радикалів. Ендотеліальна NOS дає нейропротекторний ефект, посилюючи вазодилатацію та перфузію мозку після гіпоксії/ішемії (хоча цей механізм дуже суперечливий). Цитокіни за участю iNOS підвищують концентрацію  $\text{NO}\cdot$ , даючи сповільнений відстрочений ефект.

Оксид азоту є надзвичайно важливим регулятором багатограних фізіологічних функцій в організмі людей і тварин [152–155].

Думки дослідників про дію ОА в організмі людини суперечливі. У багатьох працях описано цитотоксичну дію ОА на клітини різних органів та систем при різних захворюваннях [156–158]. Так, продемонстровано, що в ЦНС ОА може здійснювати як нейротоксичний,

так і нейропротекторний вплив. Дія ОА залежить від його концентрації і може проявлятися в різних формах залежно від місця його генерування, реального стану клітини і особливостей перебігу метаболічних процесів.

Н. Jiang та співавтори продемонстрували, що ОА разом із ростостимулюючими факторами, тирозинкіназою,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -переносником і вторинними месенджерами бере участь в регуляції  $\text{Ca}^{2+}$ -мобілізуючої системи внутрішньоклітинного передавання сигналу, а також у процесах поділу клітин [159].

За найновішими уявленнями, ОА впливає на кровоносні судини, які майже завжди перебувають в активному дилатаційному тонусі. Він дифундує в непосмуговані волокна, зв'язується там із залізом гемової групи гуанілатциклази, підвищує її активність, що приводить до утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). У свою чергу, цГМФ індукуює релаксацію непосмугованих волокон. Наслідком зазначених перетворень є дилатація судин. Завдяки цьому ОА відіграє одну з головних ролей у регуляції як кровотоку через окремі органи, так і артеріального тиску [139]. Проте при значно підвищеному вмісті ОА в організмі є ризик виникнення гіпотензії важкого ступеня, яка може призвести до розвитку гострої ниркової недостатності [160, 161].

Крім того, продукування ОА в ендотеліальних клітинах є важливим модулятором судинної проникливості, лейкоцитарної адгезії і пригнічення адгезії та агрегації тромбоцитів.

У мозку оксид азоту впливає на вивільнення нейротрансмітерів ацетилхоліну, дофаміну, серотоніну та ін. [162–164]. Церебральне кровопостачання регулюється завдяки вивільненню ОА як ендотеліальними клітинами, так і автономними нервами всередині адвентиціальної оболонки. ОА залучається до неадренергічної, нехолінергічної вазодилатації церебральних артерій і впливає на малі церебральні артеріоли [165, 166].

Деякі фахівці вважають, що ОА не є токсичною для людини речовиною, оскільки безперервно синтезується організмом протягом усього життя [167]. Є експериментальні докази ролі ОА у адаптації організму до дії факторів зовнішнього середовища [168].

Токсичний же ефект ОА зумовлений насамперед його зв'язуванням із супероксидним аніоном ( $\text{O}_2^-$ ) та утворенням існуючого аніона пероксинітриду ( $\text{ONOO}^-$ ) – потужного ініціатора ПОЛ [169]. На відміну від ОА, пероксинітрид стимулює захоплення  $\text{Ca}^{2+}$  мітохондріями, розділяючи тим самим процеси тканинного дихання та окислю-

вального фосфорилювання, що в результаті призводить до зниження енергетичного потенціалу клітин, пошкодження клітинної ДНК і як наслідок – до загибелі клітин [170, 171].

Реалізація біологічних ефектів продукування ОА є основною у функціональній активності центральної нервової системи та генезі ряду патологічних процесів. Відомо, що ОА впливає на розвиток нейротоксичності, спорідненої з активацією NMDA-рецепторів, травматичними ушкодженнями, а також на стрижневі механізми нейроімунних захворювань, модулювання синаптичної пластичності, секрецію та метаболізм медіаторів, пам'ять і поведінку, регуляцію експресії генів, контролює процеси диференціації нейронів і т. д. [172–176].

Одним із характерних проявів нейротоксичності ОА є ураження ДНК, яке характерне для апоптозу пошкоджених клітин мозку [165, 166].

Надмірне продукування ОА саме по собі може стати причиною некрозу різних клітин. Особливо чутливі до дії ОА клітини головного мозку, міокарда і ендотелію [177]. Є дані про участь ОА в генезі ряду патологічних станів, таких як феномен глутаматної нейротоксичності та судомних явищ [178].

Серед численних патологічних станів, на розвиток яких суттєво впливає ОА, особливо виділяють септичний шок. Одним із центральних органів, клітини якого генерують ОА при септичному шоці, є печінка. Печінка відіграє головну роль у багатьох метаболічних та імунних процесах. Її функціонування в нормі та при патології визначається складною взаємодією гетерогенних популяцій клітин, які її формують. До цих популяцій входять власне печінкові (паренхіматозні) клітини-гепатоцити, ендотеліальні клітини судин, макрофаги-резиденти (клітини Купфера), клітини жовчних каналів і тучні клітини (клітини Стеллата або клітини Іжо). Клітини Купфера за походженням є моноцитами, становлять 80–90% загальної популяції макрофагів в організмі. Оскільки індуковане генерування ОА виявляється в клітинах усіх цих типів, то є підстави вважати, що молекули ОА задіяні у більшості метаболічних процесів, які відбуваються в печінці [179]. На основі доступних на сьогодні відомостей щодо ролі ОА у регулюванні функціональної активності гепатоцитів можна виділити такі аспекти:

- інгібування синтезу білка в гепатоцитах. Механізм такого інгібування поки що не виявлений. Найімовірніше, блокада білкового синтезу в гепатоцитах іде цГМФ-незалежним шляхом;
- інгібування глікогеногенезу і глікогенезу. Оскільки донори ОА запускають глікогеноліз у печінці тварин, можна говорити про ре-

гулюючий вплив ОА на метаболізм глюкози. В експериментальних моделях сепсису виявлено інгібуючий вплив ОА на процеси гліюкогенезу [180];

- активація розчинної гуанілатциклази. ОА викликає накопичення цГМФ в гепатоцитах тварин, хоча загалом роль цГМФ у фізіології гепатоцитів ще не вивчена;
- вплив ОА на систему цитохрому P450. Доведено, що NO може не тільки інгібувати їх активність, а й запускати їх експресію [181].

Наразі відомо, що цитокіни та інші медіатори запалення стимулюють макрофаги, моноцити, гладкі м'язеві клітини та судинні ендотеліальні клітини до продукування ОА [182]. Зокрема продемонстровано, що посилене продукування ОА, збільшення відсотка нітрату та нітриту характерно для хворих із септичним шоком, при цьому ОА є провідним медіатором сепсис-індукованої рефрактерності до вазопресорних ефектних катехоламінів [183]. А. Petros та R. Grover зі співавторами використовували інгібітор NOS-NG-methyl-L-arginine у лікуванні хворих із септичним шоком, які потребували пресорної терапії, при цьому характерними ознаками захворювання були підвищений системний тиск, зниження серцевого викиду та посилення легеневого судинного опору [184, 185].

Нестабільність молекули ОА є причиною того, що її бактерицидна дія розповсюджується тільки на клітини-мішені, розміщені поблизу тих клітин, які її синтезують. Внаслідок цього молекула ОА, синтезована гепатоцитами, купферівськими клітинами та ендотелієм печінкових капілярів, легко дифундує в просвіт капілярів печінки і здійснює там бактерицидну дію на мікроорганізми, які проникли з шлунково-кишкового тракту. Тобто ОА, синтезована печінкою, виконує бактерицидну дію в межах печінки, а ОА, вироблена легеневими макрофагами, – у межах легень [186].

Однак дослідження останніх років свідчать, що нітритний спосіб утворення ОА постійно спостерігається в ішемічних і постішемічних тканинах [187, 188].

Відомо, що в механізмах адаптації до гіпоксії та ураження ЦНС суттєву роль відіграє саме ОА. ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) відіграють важливу роль як нейромедіатори в регулюванні судинного тонуусу, в забезпеченні кровопостачання життєво важливих органів новонародженого, зокрема мозку, та в його постнатальній адаптації [189].

Надмірне утворення метаболітів ОА та неконтрольоване генерування активних форм кисню створюють передумови для синтезу пероксинітриту, з дією якого пов'язано ушкодження білків. Саме ні-

трозилювання сульфгідрильних центрів у білках є найхарактернішою особливістю модифікуючої дії ОА та пероксинітриту [190]. Кінцевим результатом описаних ефектів є пошкодження клітинних мембран та загибель нервової клітини [191]. У результаті перенесеної гіпоксії та метаболічних порушень відбувається внутрішньоклітинне накопичення  $\text{Na}^+$  та  $\text{Ca}^{2+}$ , яке, у свою чергу, призводить до внутрішньоклітинної акумуляції води з подальшими набряком та набуханням нейрона [20]. Внутрішньоклітинне підвищення концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  призводить до утворення каскаду відстрочених метаболічних порушень у мембрані й плазмі нервової клітини: знижує вміст фосфоліпідів (внаслідок активації фосфоліпаз) у клітинній мембрані, активізує синтез ОА та збільшує концентрацію ненасичених жирних кислот (зокрема арахідонової) з подальшими виходом вільних радикалів і активацією простогландинів, тромбоксанів, лейкотриєнів, протеаз, ліпаз та протеїнкінази С [192, 193].

Активация синтезу ОА дає суперечливий ефект: з одного боку, виділяючись у постсинаптичну щілину, ОА сприяє тривалій постсинаптичній потенціації, з іншого – через протеїнкіназу та фосфорилювання білків внутрішньоклітинних і плазматичних мембран призводить до виведення  $\text{Ca}^{2+}$  з нейрона. Безпосередній вплив  $\text{Ca}^{2+}$  на церебральні (і не тільки церебральні) судини спричиняє їх спазм, поглиблення ішемії та прогресування вказаних вище процесів за принципом «хибного кола» [194, 195].

Депресія антиоксидантного стану на тлі хронічної внутрішньотробоної гіпоксії супроводжується порушенням функції клітинних мембран та призводить до більшої їх проникливості.

Первинним джерелом активних форм кисню є мітохондрії, які відіграють головну роль в енергетичному забезпеченні клітини. Активні форми кисню (особливо – супероксид) утворюються при гіпоксії та ішемії в ході так званих «паразитарних реакцій» в початковій ланці дихального ланцюга мітохондрій ( $\text{CoQH}_2\text{-NAD}^+$ ) за участю  $\text{NADH-CoQH}_2$ -редуктаз, активність яких підвищується при блокаді цитохрома-С-залежного рецептора на зовнішній поверхні мембрани мітохондрії на фоні підвищення відновлених флавінів. Найбільше на розвиток мітохондріальних порушень та апоптозу впливає ОА та його більш агресивна форма – пероксинітрит. Мітохондрія нейронів є важливим джерелом ОА. Доведено також наявність конститутивної форми NOS, локалізованої на внутрішній мембрані, та утворення ОА в мітохондріях нейронів гіпокампу. В активації мітохондріальної NOS певна роль належить  $\text{IL-1}\beta$  та  $\text{TNF-}\alpha$ , в результаті чого утворю-

ється пероксинітрит, який сприяє відкриванню великих пор мітохондрій, а також нітрозилує цитохром-С, який не може після цього підтримувати перенесення електронів у дихальному ланцюгу та не відновлюється аскорбітом. Пероксинітрит спричиняє нітрозилування гуаніну, що веде до розриву ланцюгів ДНК, мутацій та запуску процесів апоптозу. Надлишок ОА інгібує ферменти, що забезпечують репарацію ДНК, і позитивно впливає на синтез білка р53, який індукує експресію Вах, Fas та інших апоптотичних білків, а також, переміщуючись у мітохондрію, при апоптозі може бути однією із причин утворення АФК, зниження трансмембранного потенціалу на внутрішній мембрані [196].

Таким чином, аналіз наявних джерел дозволив визначити місце ОА в патогенезі розвитку багатьох захворювань. Разом із тим працює, у яких було б описано вплив ОА на дітей із асфіксією, нами не виявлено.

### **1.2.3. Клінічне значення досліджень апоптозу при перинатальних ураженнях ЦНС**

Загибель клітин суттєво позначається на ембріогенезі та морфогенезі органів, підтримці клітинного та тканинного гомеостазу. Апоптоз є однією із форм загибелі клітин, яка характеризується специфічною фрагментацією ДНК, конденсацією цитоплазми, блеббінгом цитоплазматичної мембрани та мітохондріальною дисфункцією. Відомо, що апоптоз – це генетично контрольований та енергозалежний процес, у якому задіяні специфічні протеази та нуклеази [197].

Окрім природних факторів, які контролюють запуск та реалізацію програми апоптозу, є безліч екзогенних модуляторів, активація яких призводить до порушення балансу між процесами смерті клітин, їх росту та диференціювання [198]. Запрограмоване знищення нейронів здійснюється під контролем системи функціонально пов'язаних генів. Варто також зазначити, що, окрім генів, які провокують процеси апоптозу, в нейронах функціонують гени, які попереджають і подавляють «смертельний вирок» нейронам. Запрограмоване припинення діяльності запускається «суїцидними» генами. Реалізується через внутрішньоклітинні білки р53, р54, які отримали назву «танатіни» [5].

Білок р53 виконує функції супресора пухлини [199], контролера збереження генома [200], вартового росту й поділу клітин та індуктора апоптозу [201] або є білком генетично запрограмованої смерті не-



спроможних до репарації клітин [202]. Рівень та активність p53 зростає у відповідь на такі чинники:

- а) дія агентів, що порушують структуру ДНК;
- б) зниження рівня кисню;
- в) стимуляція онкогенів;
- г) адгезія клітин;
- д) зміни пулів рибонуклеотидів;
- е) антиоксидантний стрес.

Активність p53 може зростати і в здорових тканинах при різних патофізіологічних змінах, зокрема при порушенні кровообігу в головному мозку, серці та інших тканинах як при ішемії, так і при крововиливах [203]. Також p53 контролює транскрипцію гена й трансляцію мутантної РНК, змінюючи тривалість свого життя шляхом протеолітичної деградації [204].

У результаті численних досліджень показано відсутність 100% асоціації між аномаліями в гені або в самому білку p53 хоча б з одним захворюванням. Це можна пояснити тим, що фактори і механізми, які запускають і підтримують функції життєдіяльності та життєзабезпечення, багаторазово дублюються та гарантують стабільність будь-яких систем. Разом із тим саме таке дублювання не дозволяє спостерігати за ефективністю процесів, за експресією одного гена, навіть такого, як p53 [205].

При неможливості репарації генома вважають, що ген p53 запускає програму клітинної смерті – апоптоз. Слово «апоптоз» походить від грецького «apoptosis» – опадання пелюсток квітів або листя дерев [206]. Термін «запрограмована смерть клітин» з'явився ще в середині 60-х років ХХ століття, коли було доведено, що для індукування гормонами цитодеструкції необхідний синтез РНК та білка. Апоптоз – така форма припинення діяльності клітини, за якої в багатоклітинному організмі відбувається видалення клонів диференційованих клітин або «надлишків» біологічного матеріалу при онтогенезі. Смерть клітин у багатоклітинному організмі – явище, що привертає значну увагу дослідників як один із найважливіших проявів патологічних процесів в організмі. Вивчення некробіозу, яке почалося в 1971 році, дозволило диференційовано виділяти такий вид клітинної смерті, як коагуляційний, або зморщувальний некроз. Англійські вчені Дж. Керрі та Джеймс Корман оприлюднили переконливі морфологічні докази існування цього явища і запропонували назву «апоптоз» [207]. За дослідження запрограмованої загибелі

клітин їх відзначено Нобелівською премією з медицини та фізіології 2002 року.

Саме процеси апоптозу допомагають тканинам та органам відносно швидко та без подальшого запалення (порівняно з некрозом) боротися з генетично ураженими клітинами, тим самим сприяючи збереженню клітинних функцій. Для апоптозу характерна деградація молекул ДНК, що закінчується розпадом клітини на фрагменти із збереженням цілісності зовнішньої мембрани. Тому, на відміну від некрозу, апоптоз не супроводжується розвитком запалення та не викликає ураження інших клітин і тканин організму. Головними морфологічними ознаками апоптозу є вакуолізація та конденсація цитоплазми хроматину з подальшою клітинною фрагментацією на апоптотичні тільця, які містять залишки ДНК й клітинні органели. На біохімічному рівні апоптоз супроводжується пригніченням поступання в клітини глюкози і нуклеозидів, послабленням синтезу ліпідів, білків та АТФ і фрагментацією ДНК у результаті активації ендонуклеаз [208].

Варто зазначити, що апоптоз є настільки ж важливим і невід'ємним, як проліферація та диференціювання клітин. Він супроводжує ранні етапи розвитку клітин імунної системи, коли реалізація програми їхньої смерті проходить в умовах дефіциту факторів росту і є тим механізмом, що зумовлює елімінацію лімфоцитів з дефектною перебудовою генів або неадекватною специфічною реакцією. Таким чином, організм використовує апоптоз для звільнення від чужорідних клітин, клітин із дефектним генетичним апаратом, аутоагресивних лімфоцитів та «відпрацьованих» клітин імунної системи [209]. Індукцію апоптозу білком р53 вперше було виявлено в 1991 році [210]. Е. Cullotta та Д. Е. Koshland описали білок р53 як такий, що може включити запрограмовану смерть клітин у відповідь на порушення в ДНК [211]. Після цього ген р53 автоматично надовго отримав статус стрижневого гена апоптозу, пов'язаного з деградацією генома [212, 213]. Однак наступні дослідження підтвердили, що апоптоз може виникати як під дією р53, так і незалежно від цього білка. [214–216]. Тому фокусування тільки на продуктах гена р53 або інших генів, включених в апоптоз, під час спостереження за хворими можуть вводити в оману через їх індивідуальні особливості або особливості патологічного процесу, який розвивається під дією різних цитотоксичних агентів [217].

Підводячи підсумки 18-річних досліджень гена та білка р53, А. Levine зазначив, що тісна кореляція між функціональним статусом

р53 та результатами лікування чи прогнозом не завжди має місце. Вчений також вважає, що зміна клітинного оточення та наявність великої кількості змінних функціональних параметрів унеможливають чітку кореляцію між статусом єдиного гена та реактивністю організму [199]. Прогнозувати перебіг хвороби можна тільки при одночасному відстеженні декількох параметрів [218]. Вказане вище дозволяє дійти висновку, що виявлено аномальні реакції генома людини у вигляді білкових параметрів лейкоцитів периферійної крові, які стосовно традиційних маркерів загальної патології з чутливості та спектра асоційованої нозології можуть претендувати на золотий стандарт для виявлення патологічних процесів в організмі людини при скринінгу, що потребують лікувальних чи профілактичних заходів щодо новонароджених дітей, населення з екологічно забруднених територій та спостереження за хворими з метою вибору оптимального лікування та попередження ускладнень [219].

Вже зараз на основі численних обстежень апоптозу при різній патології стало ймовірним, що в основі загальноприйнятих виявлень загальної патології лежить загибель клітин. При переважанні мітозів над апоптозами виникає гіперплазія, а при переважанні апоптозів над мітозами – атрофія [220].

Фізіологічний вплив апоптозу в нервовій системі полягає в припиненні діяльності повноцінних нейронів та нейронів, які не пройшли відповідної диференціації. Процес апоптозу регулюється системою функціонально пов'язаних генів. Гіпоксія та ішемія через ряд ланок патогенезу сприяють накопиченню внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$ , активації ендонуклеаз та порушенню експресії генів. На мембрані мітохондрій цитохром-С за допомогою каспаз-9-мономера викликає мономеризацію каспазних проензимів, що призводить до активації цистеїніл-аспартат-протеази (каспази) та розвитку апоптозу. Основними генами-«промоутерами» апоптозу є *Bax* та *Bad*, які шляхом димеризації з каспазою викликають апоптоз. Експресія цих генів сприяє розгальмуванню фагоцитарної активності гліальних клітин нейронів, які фагоцитують аномальний нейрон, ведуть до зменшення його розмірів секвестрації та утворення апоптозних тілець. Крім апоптоз-потенціюючих, «суїцидальних» генів, існують «анти-суїцидальні» гени (наприклад, онкогени *bcl-2*, *bcl-xl*), які димеризуючись у *Bax*, перешкоджають апоптозу [221].

Безпосередня дія  $Ca^{2+}$ , а також інших електролітів ( $Na^+$  та  $Cl^-$ ) на постсинаптичну мембрану, активація протеаз та ліпаз і вільних радикалів значною мірою сприяє пришвидщенню загибелі клітини за

механізмом некрозу, а включення мікроглії та проапоптозних генів – повільній загибелі клітин за механізмом апоптозу. Некроз превалює при гострій та тяжкій гіпоксії з надлишком  $\text{Ca}^{2+}$ , апоптоз – при хронічній нетяжкій гіпоксії з відносно невисокою концентрацією  $\text{Ca}^{2+}$ . Некроз переважає в процесі загибелі клітин сірої мозкової речовини, апоптоз – білої мозкової речовини. Серед механізмів, які можуть впливати на формування сприйнятливості мозку до гіпоксії/ішемії, треба виокремити вивільнення збуджуючих амінокислот (глутамату). Хоч як це парадоксально, але блокатори NMDA-рецепторів, які повинні блокувати глутаматно-кальцієвий каскад, знижують сприйнятливості мозку до гіпоксії та ішемії. Іншим можливим механізмом толерантності є виділення аденозину та відкриття АТФ-азних каналів  $\text{K}^+$ . Блокада цих каналів сприяє підвищенню сприйнятливості мозку. Продукування нових РНК та білків як відповідь на гіпоксію та ішемію підвищує сприйнятливості нейронів *in vitro*. Так, білок HSP (heat shock protein) виконує нейропротекторну дію при гіпоксії та ішемії мозку, а онкоген bcl-2 вирізняється властивостями посилення сприйнятливості мозку до гіпоксично-ішемічного ураження за рахунок блокування процесів апоптозу [20].

Некроз клітини, на відміну від апоптозу, – це жорсткіше руйнування, яке супроводжується вакуолізацією, швидким набуханням мембран і лізисом клітини та виходом клітинного вмісту в міжклітинний простір. При цьому спостерігається посилення синтезу запальних інтерлейкінів та цитокінів, розвивається запалення. В неушкодженій клітині процес апоптозу проходить під жорстким генетичним контролем. Зокрема, при апоптозі спостерігаються експресія відповідних генів та транслявання відповідних білків. Із ряду наукових джерел відомо, що саме гіпоксія та ішемія призводять до включення у процес генів, які індуюють розвиток апоптозу. Серед цих генів, які спричиняють розвиток апоптозу в мозку, найбільш відомі індуктор CD95 APO-1/Fas та інгібітор апоптозу Bcl-2 [222].

Запуск апоптозу шляхом активації індуктора CD95 APO-1/Fas відбувається під дією різних факторів:

- фізіологічних (цитокінів, нейротрансмітерів, кальцію; втрати контакту між клітинами, клітин з матриксом; оксидантний стрес та ін.);
- ушкоджуючих агентів (температури, вірусів, бактеріальних токсинів, вільних радикалів, гормонів, моноклонарних антитіл та ін.);
- лікувальних препаратів [223].

У запуску програми апоптозу важливу роль відіграє розташований на клітинній мембрані специфічний рецептор CD95 APO-1/Fas,

утворений комплексом трансмембранних протеїнів, які входять до суперродини цитокінів. CD95 APO-1/Fas-рецептори працюють тільки за умови поєднання трьох факторів: специфічного сигналу, експресії антигена CD95 APO-1/Fas та функціонуючого внутрішньоклітинного шляху апоптозу [224].

Ген Bcl-2 було виявлено у 1985 році, свою назву він отримав від захворювання В-клітинної лімфома-лейкемії (B-cell lymphoma-leukemia), під час якого спостерігається його гіперекспресія [225]. У людей Bcl-2 локалізований у 18-й хромосомі, на ділянці 18q21 і може транслокуватися з частотою  $1 \times 10^6$  в 14-у хромосому, в ділянку 14q32, де розміщені сильнودیючі інхансерні елементи генів важких ланцюгів IgH. Ген Bcl-2 належить до протеїнів, які блокують wtp53, і є головним інгібітором апоптозу. Він локалізований у зовнішній мембрані мітохондрії, стабілізує їх, керує переміщенням іонів, утворюючи іонні пори, перешкоджає дії факторів, які індукують апоптоз (цитохром-С, AIF та ін.) [226–229]. Саме мембранною локалізацією Bcl-2 пояснюється втрата великої кількості  $\text{Ca}^{2+}$  з ендоплазматичного ретикулюму, що відбувається перед апоптотичною загибеллю клітин. Відомо, що наявність Bcl-2 у мітохондріальній мембрані обумовлює значну його роль у процесах окислювального фосфорилування. Так, клітини з надлишком Bcl-2 стійкіші до дії різних індукторів апоптозу, таких як р53. Окрім того, спостерігається підвищення потенціалу мітохондріальної мембрани, хоча не відомо, чим воно викликане – зміною вмісту АТФ чи поглинанням кисню. Bcl-2 може діяти синергічно з іншими білками, підсилюючи їх дію з інгібування апоптозу та контролюючи шляхи транслювання регуляторних сигналів всередину клітин-мішеней [230–233]. Вважається, що цей білок починає діяти після репарації пошкодженої ДНК. Можливо, саме у разі пошкодження ДНК Bcl-2 перешкоджає транскрипції генів, задіяних в апоптозі. Не виключено також, що він блокує дію продуктів цих генів [234].

Зараз при виявленні апоптотичних змін найчастіше застосовують імуногістохімічний метод із використанням високочутливих і високоспецифічних моно- та поліклональних антитіл, які діють на фіксованому в формаліні матеріалі та парафінових зрізах [235]. Вивчення процесів, які проходять у тканині мозку при гіпоксії/ішемії, за допомогою імуоферментних методів обстеження дало змогу отримати нові дані про зміни в клітинах на молекулярному рівні, що посприяло розширенню можливостей раннього виявлення церебральних порушень. Г. С. Голосна, вивчаючи сироваткові концентрації інгібіто-

рів апоптозу – нейротрофічного фактора головного мозку (BDNF), васкулоендотеліального фактора росту (VEGF), а також проапоптотичного фактора («рецептора смерті» – DR5) у новонароджених з перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС, виявила підвищення сироваткового рівня DR5 у всіх обстежених новонароджених у першу та другу добу життя [236]. Рівень BDNF та VEGF був значно знижений у новонароджених із перивентрикулярною лейкомаляцією (ПВЛ) та в групі з внутрішньошлунковими крововиливами ВШК і ПВЛ. Значне підвищення рівня маркера апоптозу DR5 у новонароджених із постгіпоксичними структурними змінами головного мозку підтверджує, що при активному процесі апоптозу збільшується кількість відмерлих клітин. Концентрація BDNF, яка підтримує функціональну активність нейронів в умовах гіпоксії/ішемії, знаходиться у зворотно пропорційній залежності від концентрації проапоптотичного фактора DR5. Можна припустити, що у новонароджених, які перенесли внутрішньоутробну хронічну гіпоксію та гостру асфіксію під час пологів з морфофункціональною незрілістю та малим гестаційним періодом, найнижчий вміст нейротрофічного фактора BDNF, який здійснює протективну дію на нервові клітини. Такі діти не в змозі адекватно переносити гіпоксичний стрес, і, напевно, це одна із причин розвитку тяжкого гіпоксично-ішемічного ураження мозку. У новонароджених із підвищеним вмістом у сироватці BDNF (у два-три рази) навіть при перенесеній тяжкій гіпоксії та ішемії мозку структурні зміни ЦНС надалі не відбуваються. Значне підвищення сироваткового рівня VEGF – до 450–620 нг/мл – свідчить про активний ангиогенез, який дає змогу компенсувати наслідки тяжкої гіпоксії/ішемії мозку [236].

Отже, мікроциркуляторні та клітинні процеси є компонентами єдиної тканинної системи і взаємозалежні настільки, що важко розглядати їх в причинно-наслідкових взаємозв'язках. При перинатальних гіпоксичних ураженнях ЦНС порушення в системі індукторів та інгібіторів апоптозу виконують синергічну дію при формуванні постгіпоксичних змін головного мозку й можуть бути використані для прогнозування тяжких уражень головного мозку у новонароджених.

Ураження або загибель нейронів при токсичній дії глутамату супроводжується підвищенням комплексу  $\text{Ca}^{2+}$  та залежних від нього процесів. Це призводить до завищеної активності протеаз, кіназ, ендонуклеаз і як наслідок – до змін генетичного апарату, фрагментації ДНК, незворотної деструкції внутрішньоклітинних структур мембран. У свою чергу, підвищення концентрації внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$

сприяє посиленню вільнорадикального окислення. Таким чином відбувається грубе порушення процесів внутрішньоклітинної взаємодії. Кінцевим результатом ланцюга патологічних метаболічних реакцій є загибель нейронів. При цьому нейрональні втрати можуть бути пов'язані як з некрозом, так і з апоптозом. Відмінності між ними полягає лише в тому, що при дегенерації нейрона внаслідок некрозу морфологічна картина представлена у вигляді набряку та набухання, вакуолізації, розпаду та лізису внутрішньоклітинних структур нейрона. При загибелі нейронів, зумовленій апоптозом йдеться про запрограмовану смерть – «apoptosis or programmed cell death». Суттєвою відмінністю загибелі нейронів при некрозі та апоптозі є те, що у першому випадку вона розтягнута в часі. З огляду на це очевидно, що гіпоксичне ураження мозку є прогредієнтним за характером, а виявлення психоневрологічних дефектів у ході постнатального розвитку треба розглядати як феномен відстрочених страждань. Саме такою бачить схему складних метаболічних перетворень В. Г. Пінеліс у патогенезі багатьох захворювань ЦНС, пов'язаних із гіпоксією [237].

Таким чином, вплив гіпоксії на мозок складається із серії дезорганізуючих нейрохімічних змін, які призводять до нейроапоптозу і некрозу клітин головного мозку. Послідовність патофізіологічних процесів апоптозу така:

- утворення енергетичного дефіциту у клітинах мозку;
- глутаматне отруєння клітин;
- порушення роботи іонних каналів в уражених нейронах;
- оксидантний стрес;
- дисбаланс цитокінів та розвиток локальних запальних процесів;
- активація каспаз та індукція апоптозу [238].

Отже, питання про роль апоптозу в умовах гіпоксії/ішемії мозку залишається недостатньо вивченим, суперечливим, згідно з даними, представленими Є. В. Владимирською та І. О. Завалішиним і потребує подальших наукових досліджень [239, 240].

#### **1.2.4. Роль генетичної детермінанти в розвитку критичних станів у дітей**

Успіхи в розшифруванні генома людини привели до виникнення цілового ряду нових наукових напрямів, міжнародних програм, таких як «Функціональна геноміка», «Генетична різноманітність людини», «Етичні, правові та соціальні аспекти дослідження генома людини» та ін. «Генетизація» медицини сприяла появі молекулярної медици-

ни. Остання, у свою чергу, дала початок новим напрямам медичної науки, одним із яких є предиктивна (передбачувальна) медицина. Її, на відміну від медицини лікувальної і навіть превентивної, доречно розглядати як один із перших етапів активного впливу людини на свій організм з метою своєчасної корекції потенційно можливої патології або патологічного процесу. Концептуальною основою предиктивної медицини є уявлення про генетичний поліморфізм. На відміну від мутацій, що призводять до патологічних змін і знижують життєздатність, генетичний поліморфізм виявляється у фенотипі менш виразно. Разом із тим генетичний поліморфізм далеко не завжди є нейтральним, значно частіше він призводить до появи білкових продуктів із дещо зміненими фізико-хімічними властивостями і, відповідно, параметрами функціональної активності [241].

Так, «гени схильності» – гени (алелі) мутантів, які відразу після народження дитини та в постнатальному періоді клінічно можуть не проявлятися, – за певних несприятливих умов призводять до розвитку того чи іншого захворювання. Саме алейні варіанти генів «схильності» становлять основу таких частих захворювань, як атеросклероз, ішемічна хвороба серця, остеопороз, діабет, бронхіальна астма, пухлини, вроджені аномалії розвитку та ін. Нині, як свідчить аналіз світової медичної літератури, вже розроблено й можна застосовувати в клінічній практиці близько 150–200 генетичних тестів для виявлення багатьох найпоширеніших мультифакторіальних хвороб [242].

Вже сама наявність несприятливого алеля не дозволяє висловлювати судження ні про час початку захворювання, ні про його тяжкість. Не можна також стверджувати, що обстежуваний напевно буде вражений саме цією хворобою. Генетичне тестування в досимптоматичний період дає змогу констатувати, що спадкові тенденції до розвитку майбутніх хвороб поки що виявлено тільки в геномі, й виходячи із сучасного лікарського досвіду намітити шляхи їх ранньої профілактики [243].

У результаті обстеження пацієнт будь-якого віку може отримати інформацію про можливий ризик розвитку у нього певних захворювань, а лікар, зважаючи на результати молекулярно-генетичного аналізу, – розробити тактику патогенетично обґрунтованої попереджувальної терапії, тобто внести необхідну медикаментозну корекцію природженого метаболічного дефекту. При цьому варто зауважити, що виявлення осіб групи високого ризику до появи ознак захворювання має принципове значення для правильного медико-генетич-



ного консультування з подальшим проведенням своєчасної і адекватної попереджувальної терапії [244].

Варіації послідовності ДНК у різних локусах генів є генетичними детермінантами, які визначають фізичні особливості, а також індивідуальні риси людини. Останніми роками з'явилася достатня кількість публікацій, які показують, що генетичні варіації визначають не чутливість індивідуума до захворювань, а ефективність лікування. Крім того, опубліковано дані, які свідчать про вплив генетичних варіацій на тяжкість захворювань і впливають на кінцевий результат. Тому виникає необхідність ідентифікації генетично обумовлених факторів ризику в пацієнтів для профілактики ускладнень [245].

Зокрема, є дані про генетичну обумовленість розвитку певних інфекційних захворювань. Науковими дослідженнями та клінічним досвідом багатьох лікарів доведено, що реагування індивідуума на інфекцію і антимікробну терапію суттєво відрізняється. Більшість пацієнтів можуть видужати без будь-яких ускладнень, а в деяких може розвинутися тяжкий сепсис, поліорганна недостатність, рефрактерна гіпотензія, можлива навіть смерть. Безумовно, сприйнятливість та наслідки сепсису можуть бути викликані й іншими чинниками, такими як патогенність збудника, а також період від появи симптомів до початку специфічного лікування. Водночас, як зазначено у ряді джерел, «генетична карта» більшості пацієнтів відіграє важливу роль у сприйнятливості їх до розвитку сепсису, його тяжкості та зумовлює кінцевий результат хвороби. Так, наприклад, дослідження, проведені із сім'ями, в анамнезі яких були летальні випадки внаслідок інфекційних захворювань, демонструють генетичну обумовленість останніх [246]. Запалення у відповідь на бактеріальну інфекцію починається з розпізнавання патогенно асоційованого бактеріального продукту. Первинне розпізнавання і результуюча відповідь підтримуються дужиною клітинних протеїнів, більшість із яких є поліморфічними. Тому варіації в генах, які кодують ці протеїни, можуть обумовлювати загальну реакцію індивідуума на інфекцію [247]. Одним із найбільш вивчених генів із задіяних у цьому процесі, є TLR4, який кодує білки, що відповідають за розпізнавання полісахариду клітинної стінки грамнегативної бактерії. Встановлено, що зміна розміщення хоча б однієї амінокислоти в цьому гені впливає на зміни реактивності організму та його загальну цитокинову відповідь [248, 249]. У ряді робіт прослідковано зв'язки між поліморфізмом цього гена та розвитком грамнегативних бактеріальних інфекцій, септичного шоку [250, 251], смертності при синдромі

системної запальної відповіді [252], тяжкості менінгококової інфекції [253] та сприйнятливості до неї.

Наступним геном, що забезпечує дію деяких компонентів імунної системи та розпізнавання бактеріальної інвазії, є ACyRIIa. Він відповідає за фагоцитоз імуноглобулін G-покритих бактерій [254, 255] та індукуює запальний процес у відповідь [256, 257]. У низці праць описано асоціації між поліморфізмом цього гена та зростанням чутливості до інфекції, особливо менінгококової та стрептококової [258, 259]. Є дослідження, які свідчать про наявність варіацій цього гена у пацієнтів з менінгококовою інфекцією [260, 261], особливо з тяжкою її формою [262, 263] або із блискавичними формами менінгококового шоку [264, 265] на відміну від здорових дітей. Також виявлено зв'язки між поліморфізмом цього гена і чутливістю до розвитку streptococcus pneumonia, hemophilus influenza type B, neisseria meningitides інфекцій [261, 262].

Ген MBL (manose binding lectin) також залучається до опсенізації бактерій [266] та зв'язує олігосахариди бактеріальної стінки з манозою [267]. Дослідженнями доведено існування залежності між MBL генним поліморфізмом та посиленням сприйнятливості до інфекцій [268], кількістю гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) у дітей [269], підвищенням ризику менінгококової інфекції [270] та рецидивуючої респіраторної інфекції [271].

Прозапальні цитокіни, такі як TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, продукуються та секретиуються певний час після виникнення патогенного ефекту, внаслідок чого починається секреція великої кількості цитокінів та хімокінів. Активність IL-1 $\beta$  призводить до продукування специфічних протеаз та розвитку апоптозу. IL-1 $\beta$  – один із головних протизапальних цитокінів, він є поліпептидом із молекулярною масою 15 кД. Продукується IL-1 $\beta$  в основному макрофагами та фагоцитами, а також лімфоцитами, фібробластами та епітеліальними клітинами. IL-1 $\beta$  ініціює та регулює запальні імунні процеси; активує нейтрофіли, T- і B-лімфоцити; стимулює синтез білків гострої фази, цитокінів, молекул адгезії, простагландинів; посилює хемотаксис, фагоцитоз, гемопоез, проникливість судинної стінки, цитотоксичну та бактерицидну активність; спричиняє пірогенний ефект; запускає реакції запально-регуляторного каскаду; стимулює синтез галогену; суттєво впливає на хід місцевого запального процесу. Гіперпродукування IL-1 $\beta$  на системному рівні може призвести до катастрофічних порушень гемодинаміки. Саме IL-1 $\beta$  є одним із головних посередників у біологічній реакції клітин на пошкодження тканин. Припускають, що клітини в процесі еволюції виробили своєрідний механізм само-

ліквідації за допомогою апоптозу у відповідь на екзо- чи ендогенну дію. IL-1 $\beta$  діє в мозку як медіатор захисної відповіді хазяїна на травму, спричиняє набряк мозку, специфічно діє на стріатум, викликаючи ураження віддалених ділянок кори мозку, а також проліферацію астроцитів та зміни, подібні до гліому [272, 273].

IL-6 є глікопротеїном із молекулярною масою 21-28 кД, плейотропним цитокіном із широким діапазоном біологічної активності, який продукується як лімфоцитами, так і нелімфоїдними клітинами. IL-6 регулює імунну та гострофазну відповідь, запалення, онтогенез та гемопоєз. Однією з основних функцій IL-6 є регулювання процесів дозрівання антитілопродукуючих клітин із В-лімфоцитів та продукування імуноглобулінів. IL-6 бере участь в активації Т-лімфоцитів, індукує синтез багатьох гострофазних білків: фібриногену, альфа-1-антихемотрипсину, гаптоглобіну, сироваткового амілоїду А, С-реактивного білка та ін. [ 274, 275].

Як показує досвід багатьох лікарів, адаптація та реакція на гіпоксію у немовлят проходить по-різному, що нерідко пояснюється не тільки локалізацією та тяжкістю патологічного процесу, а й індивідуальними особливостями ЦНС. Мозок кожного індивідуума має свої, тільки йому властиві (генетично детерміновані) структурні, функціональні, васкулярні, метаболічні та інші особливості. З цих позицій очевидним є суто індивідуальний потенціал компенсації. Отже, облік індивідуальних особливостей кожної хворої дитини відіграє першорядну роль у процесах відновлення ЦНС [276].

Дія гіпоксії та ішемії на мікроглію сприяє синтезу цитокінів, IL-1 $\beta$ , фактора некрозу пухлин- $\beta$  (TNF- $\beta$ ). Активність IL-1 $\beta$  призводить до утворення специфічних протеаз та розвитку апоптозу. По-перше, надлишкове утворення TNF- $\alpha$  дає прямий токсичний ефект, а по-друге, шляхом активації ендотеліально-лейкоцитарної адгезії молекул викликає мікрovasкулярне пошкодження та васкулярну інфільтрацію з вивільненням цитоксичних факторів, активних форм O<sub>2</sub> і цитокінів. Реперфузія та реоксигенація підвищують активність фосфоліпази A2 та через метаболізм арахідонової кислоти й PAF (platelet-activation factor) знову активують ендотеліально-лейкоцитарну адгезію молекул («хибне коло») [273].

Цей баланс підтримується подальшим звільненням антизапальних цитокінів, таких як IL-10, та поверненням до початкового стану цитокінів й хімокінів [277, 278].

Варіації в генах, що кодують про- та антизапальні цитокіни, можуть впливати на їх баланс й обумовлювати загальну сприйнятливість дитини-

ни до сепсису, а також впливати на отримані результати лікування. Багато фахівців на основі проведених досліджень стверджують, що поліморфізм гена, який кодує TNF- $\alpha$ , впливає на клініку та результати при менінгококової інфекції [279], бактеримії [280] у дітей, септичному шоці у дорослих [281] з негоспітальними пневмоніями [280]. У ряді джерел підтверджено більшу частоту поліморфізму гена TNF- $\alpha$  у дорослих, які померли від септичного шоку [281], та у дітей, що померли від менінгококової інфекції, ніж у пацієнтів контрольної групи [279].

Констатовано поліморфізм генів, які кодують кількість та функцію багатьох інших про- та антизапальних цитокінів, зокрема продемонстровано залежність між генними варіаціями IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  [282–284], IL-6 [285], IL-8 [286, 287], IL-10 [288, 289] і сприйнятливості пацієнтів до сепсису, та обумовлюють його наслідки.

HSP70-2 (heat shock proteins) – ген, що належить до родини стрес-індукуючих протеїнів, експресуючих у відповідь на тепло та дію інших патогенних агентів, у тому числі ендотоксинів та медіаторів тяжкого сепсису. Ці протеїни відіграють важливу роль у «виживанні клітини» під час стресу та виконують важливі клітинні функції включно зі згортанням, скупченням і транслокацією білка через мембрану. Тому в аспекті впливу генних варіацій вивчено поліморфізм цього гена – HSP70-2, який кодує тяжкість стану хворого. При цьому було виявлено зв'язки і залежності між поліморфізмом цього гена й розвитком органної недостатності при травмі у пацієнтів і розвитком септичного шоку, але не було доведено зв'язок між поліморфізмом генів і смертністю у дорослих з негоспітальною пневмонією [290].

Ангіотензин-І, перетворює ензим (angiotensin – converting enzyme ACE) є в усіх тканинах організму людини, зокрема й у легеневому ендотелії. Він перетворює ангіотензин-І на ангіотензин-ІІ і, окрім цього, залучається до метаболізму пептидів хемотаксису, які впливають на реалізацію запальної відповіді. У низці праць описано залежності між поліморфізмом гена, що кодує ACE, і ступенями тяжкості менінгококової інфекції. Крім того, варіації цього гена можуть бути предикаторами ризику смерті, необхідності інотропної підтримки, механічної вентиляції й тривалості перебування у ВІТ [291].

На розвитку поліорганної недостатності при сепсисі у дітей вагомо позначаються ендотеліальна дисфункція та утворення фібринових згустків [292].

При цьому ключову роль відіграє інгібітор активатора плазміногена (plasminogen activator inhibitor-PAI-1), який інгібує фібриноліз шляхом зниження вмісту фібринолітичних і плазміногенових акти-

ваторів. У праці J. A. Pagano та співавторів зазначено, що у дітей з менінгококовою інфекцією та високим ризиком смерті від сепсису вищий рівень PAI-1 в плазмі й відповідно – поліморфізм генів, що кодують цей чинник, ніж у дітей з нормальним генотипом [293]. Водночас у монографії P. Brandtzaeg та співавторів підкреслено, що поліморфізм цього гена не асоціювався з наслідками менінгокової інфекції, але був пов'язаний із проявом негативних симптомів при тяжкій травмі. Таким чином, чимало наукових досліджень доводять зв'язок між поліморфізмом генів, що залучаються до розпізнавання бактеріальних патогенів та реагування на них, із розвитком сепсису у дітей [294].

Дихальна недостатність (ДН) є одним із основних ускладнень при асфіксії. Причинами розвитку ДН у дітей можуть бути респіраторний дистрес-синдром (РДС), інфекції, викликані пневмонією та бронхіолітом, а також неврологічні чинники, такі як центральна гіповентиляція та бульбарні розлади.

У більшості дітей при пневмонії спостерігаються мінімальні прояви ДН, тоді як у деяких пацієнтів пневмонія може ускладнюватися ДН та тяжкими формами ураження легенів. Різні ступені ДН пацієнтів можуть бути обумовлені варіаціями генів, що впливають на сприйнятливість та наслідки легеневих пошкоджень. Гени, що кодують протеїни, наприклад легеневий сурфактант, є ідеальними генами, які показують, що їх варіації можуть впливати на ступінь легеневих пошкоджень та ступінь ДН [295, 296].

До складу сурфактанту входять чотири основних протеїни – А, В, С, D, які виконують різні функції, включно із захистом легенів та збільшенням поверхневого натягнення [297–302]. Всі ці гени поліморфічні і мають зв'язок із з легеневими захворюваннями [303–206]. Найбільш вивченими генами є СРА, СРВ [307–310].

Дефіцит або недостатня активність СРВ призводять до різних інтестинальних легеневих захворювань, включаючи гостру респіраторну недостатність та смерть у дітей [311–313], посилення чутливості до гіпоксії [314], вроджені протеїнози [315, 316], РДС у недоношених [317, 318], РДС у дорослих [318, 319]. Крім того, тяжкі ураження легенів можуть бути спричинені поліморфізмом генів, які кодують синтез АСЕ. У дослідженнях P. Q. Eichacker та інших показано залежність між делецією цього гена та частотою РДС дорослого типу й тяжкими легеневими пошкодженнями [320].

Тромбоз артерій та вен є істотною проблемою у дітей з критичним станом хвороби [321–327]. Діти у ВІТ легко піддаються впливу багатьох

негативних чинників (сепсис, наявність центральних венозних катетерів тощо), що посилюють ризики тромбозу [328–331]. Вроджені дефекти коагуляції та тромболітичної системи також можуть спричинити розвиток тромбозу в дітей. Деякі генетичні варіації, ідентифіковані в генах, які кодують компоненти коагуляційної системи, впливають на кількість чи функцію цих протеїнів і посилюють ризик розвитку тромбозу [332–334]. До них входять гени, які кодують V-фактор [335, 336], протромбін [337–340], антитромбін [341–345], протеїн С [346], протеїн S [347–351], метилентетрагідрофолатредуктазу [352], ендотеліальну ОА-синтетазу [353–355],  $\alpha$ -фібриноген [356–358], XIII-фактор [359–364].

Іншим важливим аспектом інтенсивної терапії, в ході якої генний поліморфізм впливає на критичні стани у дітей, є фармакогеноміка. Фармакогеноміка як наука визначає генетичні чинники, які впливають на різні аспекти дії медикаментів, включаючи їх транспортування, зв'язок із рецепторами, сигнальну трансдукцію та метаболізм. Вплив генів на лікарську відповідь підтверджується наявністю залежностей між спадковістю та аномальною лікарською відповіддю [365–368]. В цілому, перелік генетичного поліморфізму генів, які кодують транспортування, рецептори та ферменти та задіяні у метаболізмі лікувальних препаратів, постійно поповнюється [369]. Ідентифікація пацієнтів із поліморфізмом генів, які кодують метаболізм, необхідна для правильного призначення препаратів пацієнтам у критичному стані [370].

Найбільш вивченим геном цієї групи є CYP450. У працях M. Pirmohamed, B. K. Park висвітлено екстенсивну, або негативну здатність CYP450 метаболізувати препарати, залежні від активності цього гена [371]. Поліморфізм описано на прикладі генів CYP1, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, у яких відмінність алелів може призводити до збільшення, зменшення або припинення активності CYP 450, відповідно до трьох генотипів: поганого, екстенсивного та ультрашвидкого метаболізму [370]. Тому призначення препаратів у стандартних дозах може мати зворотний ефект.

Таким чином (виходячи із наявних даних), нині повністю виправдане тестування багатьох генів, взаємозв'язок алелів яких із тяжкими захворюваннями можна вважати доведеним. Індивідуальний підхід до пацієнта, який базується на науковій інтерпретації результатів генетичного дослідження та їх зіставленні з даними клінічних, лабораторних й інструментальних досліджень, дає змогу здійснити ранню діагностику генетично детермінованих захворювань та запропонувати максимально ефективну схему профілактичних і лікувальних заходів для попередження патологій.

Широке запровадження в сучасній медицині методів молекулярної діагностики дає змогу реалізувати ідею створення генетичного паспорта. Треба зауважити, що генетична карта в повному варіанті повинна містити результати дослідження не тільки генів схильності, але й безсимптомних мутацій генів, носіїв найпоширеніших спадкових хвороб (гемофілії, муковісцидозу, фенілкетонурії та ін.). Надзвичайно актуальним є генетичне тестування для майбутнього подружжя. Великим є практичне значення генетичної карти вагітної жінки [372–374].

Останнім часом з метою прогнозування розвитку та подальшого перебігу захворювань у дорослих та дітей розпочалося вивчення показників функціонування антиоксидантної системи.

Відомо, що поліморфні варіанти генів відіграють стрижневу роль у визначенні індивідуальних особливостей метаболічних процесів на клітинному рівні, тобто обумовлюють індивідуалізацію реакцій на дію екзогенних чинників та ендогенних продуктів як наслідків надмірного оксидантного стресу. На сьогодні відомо, що у метаболізмі шкідливих сполук, надмірне утворення яких спричинене декомпенсованим оксидантним стресом, важливе місце займають саме глутатіон-S-трансферази (GSTs), ферменти другої фази детоксикації ксенобіотиків та шкідливих сполук, у тому числі ендогенного походження. Так, за наявності нефункціональних (мутантних) алелів генів GSTT1, GSTM1 та GSTs не відбувається синтез відповідних ферментів на клітинному рівні [375, 376].

Клітинний антиоксидантний захист забезпечується GSTs та іншими антиоксидантними ферментами, експресія GST стимулюється впливом прооксидантів [377–380].

Особливої актуальності набуло прогнозування адаптаційних можливостей новонароджених у ранньому неонатальному періоді [381, 382], а також визначення генетичної детермінанти у розвитку неонатальних синдромів та важкої перинатальної патології [383]. Доведено, що з наявністю нефункціональних алелів генів GSTT1 та GSTM1 у новонароджених пов'язаний розвиток тяжкої перинатальної патології та окремих неонатальних синдромів, а поєднання цих алелів значно збільшує ризик розвитку патологічних станів у ранній неонатальний період [384].

Вважається, що при невиношуванні дитини значну роль відіграють гени системи детоксикації (GSTT1, GSTM1, GSTP1), які визначають реакцію організму на умови зовнішнього середовища. За наявності форм зі зниженою функціональною активністю для ряду ферментів характерним є зростання вірогідності вимушеного переривання вагітності [384].

У праці А. І. Дмитрієвої зазначено, що в різних відділах дихального тракту виявлено експресію GST класів а, м, р, задіяних у метаболізмі ксенобіотиків-алергенів та інтермедіатів запальних процесів – простагландинів і продуктів перекисного окислення ліпідів. Всі цитозольні форми GST є поліморфними, а стосовно GSTm і GSTq описано нуль-поліморфізм (делецію відповідних генів GSTM1 та GSTT1) [385]. Результати, отримані М. Б. Фрейдіним та співавторами, дали змогу констатувати, що нуль-генотипи GSTM1«-» і GSTT1«-» є чинниками ризику бронхіальної астми у дітей [241, 386, 387].

Останнім часом з метою прогнозування виникнення та подальшого розвитку захворювань у дорослих та дітей розпочалося вивчення показників функціонування антиоксидантної системи. Особливої актуальності набуло прогнозування адаптаційних можливостей новонароджених у ранньому неонатальному періоді [381, 382, 388], а також визначення генетичної детермінанти у розвитку неонатальних синдромів та тяжкої перинатальної патології [384].

Тому визначення поліморфізму генів GSTT1 та GSTM1 у новонароджених, які перенесли асфіксію в ранньому неонатальному періоді, для з'ясування впливу спадкових факторів і аналізу ймовірності їх використання у якості маркерів гіпоксії має велике діагностичне та наукове значення.

### **1.3. Особливості клінічного перебігу асфіксії та діагностичні тести для визначення уражень ЦНС у новонароджених, які перенесли асфіксію**

Відомо, що асфіксія, перенесена під час пологів та в період новонародженості, не проходить безслідно, саме вона негативно впливає на мозок, що розвивається [389, 390]. Фахівці рекомендують [391] визначати тяжкість асфіксії на підставі оцінювання наявних симптомів ушкодження ЦНС та інших органів і систем новонародженого у перші три дні його життя.

Протягом багатьох років з метою діагностики та визначення ступеня тяжкості асфіксії і, відповідно, необхідної медичної допомоги новонародженому застосовується оцінювання за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині після народження [392]. Однак результатами численних досліджень, проведених у 80–90 роках, доведено,



що сама по собі низька оцінка за шкалою Апгар не може ототожнюватися із діагнозом «асфіксія» і не визначає її тяжкості [393, 394]. Дані, зафіксовані на п'ятій хвилині життя, мають найбільшу прогностичну вагу і найбільш надійні для визначення вірогідності виживання, неврологічних ускладнень [395]. Треба підкреслити, що ознаки, які входять до критеріїв оцінювання за шкалою Апгар, пов'язані з серцево-судинною функцією, а не з неврологічною. Тому зараз виділяють два ступені асфіксії новонароджених – помірна (середньої тяжкості) й тяжка (за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ–10) Р 21.0), які визначають не тільки на основі оцінювання за шкалою Апгар, а й за вираженістю неврологічного ураження [2]. У зв'язку з цим у МКХ–10 (1993 р.) оцінку за шкалою Апгар не визнано основним критерієм діагностики та визначення ступеня тяжкості асфіксії під час пологів [98].

Діагностичними критеріями тяжкої асфіксії при народженні визнано такі:

- оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар упродовж перших п'яти хвилин життя – менше 4 балів;
- наявність клінічних симптомів ураження ЦНС тяжкого ступеня (стадія III ГІЕ);
- ознаки порушення функції принаймні ще одного життєво важливого органа або системи – дихальної, серцево-судинної, сечовидільної, травного каналу тощо протягом трьох днів життя;
- метаболічний або змішаний ацидоз ( $\text{pH} < 7,0$  і/або дефіцит надлишку буферних основ (BE) більше 12 ммоль/л у крові з артерії пуповини).

Діагностичними критеріями помірної (легкої) асфіксії названо такі:

- оцінка стану новонародженого протягом перших п'яти хвилин життя за шкалою Апгар – менше 7 балів;
- наявність клінічних симптомів помірною ураження ЦНС (I-II стадії ГІЕ);
- ознаки транзиторного порушення функції принаймні ще одного життєво важливого органа або системи – дихальної, серцево-судинної, сечовидільної, травного каналу тощо протягом перших трьох днів життя;
- метаболічний або змішаний ацидоз ( $\text{pH} < 7,15$  і/або BE більше 12 ммоль/л у крові з артерії пуповини).

За відсутності технічних можливостей визначення КЛС крові новонародженого діагноз «асфіксія при народженні» ґрунтується на клінічних ознаках [51].

Основою діагностики перинатальних уражень є детальний аналіз клініко-анамнестичних даних з метою виявлення генезу гіпоксії плода, що у більшості випадків є найважливішим у діагностиці асфіксії новонародженого. Не менш важливими є детальний огляд новонародженого та визначення неврологічного статусу – врахування положення та загального стану дитини, спонтанної та стимулюючої рухової активності, зміни м'язового тону та вираженості рефлексів вродженого автоматизму, особливостей сухожильних та пізніх рефлексів, наявність змін черепно-мозкової інервації, асиметрії тону та рефлексів, стан черепних швів і тім'ячок [396, 397]. Для попередження суб'єктивізму у визначенні неврологічного статусу новонародженого використовують стандартизовані неврологічні шкали, зокрема шкалу Т. В. Brazelton (1973), послідовність огляду доношеної дитини за схемами Н. F. R. Prechtl (1977), L. M. S. Dubowitz та співавторів (1981), а також С. Amiel-Tison та співавторів (1980). Всі ці шкали дають змогу диференціювати нервову систему з усіма можливими стандартними відхиленнями, обумовленими ураженням нервової системи немовляти [ 98–401].

Відповідно до положень підтриманого 16 світовими професійними організаціями «Міжнародного консенсусу щодо визначення причинних зв'язків між інтранатальними подіями та розвитком дитячого церебрального паралічу» (1999) [402], термін «асфіксія при народженні» не треба вживати у клінічній практиці. Якщо не можна точно визначити час виникнення цих змін, доцільно використовувати термін «перинатальна асфіксія» [402]. У рекомендаціях «Світової неврологічної федерації з профілактики дитячого церебрального паралічу (ДЦП) та асоційованих порушень» (1997) [403] запропоновано саме таке визначення асфіксії і підкреслено, що терміни «перинатальна асфіксія», «асфіксія новонароджених» або «гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» не треба вживати, характеризуючи фізичний стан дитини, якщо у неї немає симптомів специфічного неврологічного ураження, пов'язаного з гіпоксією. Таким чином, зараз терміни «асфіксія новонароджених» і «гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» практично ототожнюються в контексті ураження ЦНС, при тому що 75% неонатальних енцефалопатій не пов'язані з інтранатальною асфіксією [402, 404].

Наслідки гіпоксичних уражень ЦНС бувають різні за характером: від мінімальних мозкових дисфункцій до грубих рухових та інтелектуальних розладів, об'єднаних під загальною назвою – дитячий церебральний параліч [405]. В клінічній картині домінують такі симптоми, як ступор (кома), судоми, гіпотонія, відсутність смоктального рефлексу тощо. Результатом селективного нейронального гліозу мо-

жуть бути сприятливі квадролегії, судоми, атаксія, відставання у розумовому розвитку [406–408].

Для своєчасної діагностики та корекції порушень ЦНС дуже важливо знати межу, за якою гіпоксія вважається «патологічною». Це необхідно тому, що результатами останніх досліджень, проведених із використанням інфрачервоної спектроскопії, продемонстровано розвиток значної гіпоксемії фетального мозку навіть під час нормальних пологів [409]. Тому без кількісного вимірювання ступеня тяжкості гіпоксії самим фактом її існування не можна керуватися при рутинному об'єктивному клінічному визначенні асфіксії.

Серед допоміжних діагностичних методів останніми роками особливо виділяють ультразвукове обстеження головного мозку (НСГ), яке дає змогу в динаміці оцінити характер крововиливів та зони ішемії мозку, розміри шлуночків, порушення мозкового кровообігу (доплерографія) [98].

Деякі вчені пропонують застосовувати церебральну оксиметрію, підкреслюючи її важливість стосовно інформативності гіпоксії головного мозку [18, 410, 411]. Саме застосування нейровізуалізуючих технологій [412, 413] дало змогу не тільки визначити принципово нові підходи до лікування різних патологій головного мозку у новонароджених, а й розширити можливості прогнозування наслідків захворювання і тим самим впливати на частоту інвалідності психоневрологічного характеру [414].

Для отримання інформації про конвексимальні відділи мозку та структури задньої черепної ямки в неонатології стали використовувати комп'ютерну томографію (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ) [415, 416]. Високий рівень диференціації анатомічних структур та чутливість апарата забезпечують діагностичну цінність методів [417]. Застосування неінвазивного та безпечного методів КТ та МРТ дало змогу повністю відмовитися від ангеографічних обстежень. Проте дослідження А. Ю. Ратнера показали, що високий вміст води в неонатальному мозку перешкоджає магнітно-резонансній візуалізації. Тому остання може мати обмежене клінічне застосування в неонатальному періоді [418].

Діагностичне значення має також люмбальна пункція, але її роблять лише тоді, коли є підозра на запальний процес (менінгіт, енцефаліт) [419]. Виявлення набряку та крововиливів при обстеженні очного дна підтверджує припущення про тяжке ураження мозку і необхідність провести диференційну діагностику гіпоксичної енцефалопатії з деякими внутрішньоутробними інфекціями [420].

Для визначення тяжкості та прогнозування окремих наслідків перинатальних уражень ЦНС рекомендують використовувати дані електроенцефалограм. Останніми роками розробляється принципово новий підхід до діагностування ураження мозку у новонароджених дітей (термографія). Але великого клінічного значення він ще не набув [421].

Перспективним щодо ранньої діагностики та прогнозування наслідків ураження ЦНС у новонароджених вважають метод церебрального моніторингу за допомогою амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії (аЕЕГ). Цей метод має велику перевагу перед іншими завдяки неінвазивності, можливості ранньої діагностики (через три години після народження), а також доступності й простоті в інтерпретації отриманих результатів. Він дає змогу не тільки діагностувати судоми у новонароджених, а й попереджувати їх за рахунок призначення протисудомної терапії [422]. У численних зарубіжних дослідженнях зацентровано увагу на цінності попередження наслідків асфіксії у доношених новонароджених із перших годин життя. Так, позитивна прогностична цінність амплітудної електроенцефалографії (ЕЕГ), за даними, зафіксованими різними авторами, становлять 86–88%. Паттерни амплітудної ЕЕГ мають високу кореляцію із стандартною ЕЕГ, крім того, за допомогою церебрального моніторингу можна проводити корекцію протисудомної терапії, контролювати клінічно «німі» електрографічні судоми [423, 424].

В педіатричній неврологічній практиці використовується велика кількість клінічних схем оцінювання неврологічного стану дитини. Серед оригінальних треба насамперед назвати шкалу оцінювання поведінки новонародженого Т. В. Brazelton (Neonatal Behavioral Assessment Scale – NBAS, 1973 р. [425]).

За шкалою NBAS оцінюється неврологічний стан новонародженого в процесі його активного контактування з дослідником. Ще одна шкала для неврологічного огляду доношеної дитини запропонована Н. F. R. Prechtl в 1977 році [426]. Цю шкалу побудовано з урахуванням загальних принципів огляду, паттернів обстеження, періодів обстеження та оцінювання неврологічного стану дитини у різних положеннях (на спині, на животі, вертикально).

Французька схема неврологічного огляду новонародженого, розроблена С. Amitl-Tison та його співавторами (1980 р.) [427, 428], передбачає оцінювання неврологічного стану дитини у перший рік життя. Її особливість полягає в еволюційній спрямованості неврологічного оцінювання дитини з боку акушера, батьків, неонатолога, фізіотерапевта, нейропсихіатра та епідеміолога.

Досить оригінальною є шкала неврологічного обстеження новонародженого, запропонована L. M. S. Dubowitz та співавторами (1981 р.) [429, 430]. Вона дає змогу здійснювати огляд як доношеного, так і недоношеного новонародженого, а також грудних дітей.

Шкала «Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale» (NNS) (нейро-поведінкового розвитку немовлят, до яких було застосовано інтенсивну терапію), запропонована С. F. Zachariah Voukydis та співавторами (2004 р.), дає змогу оцінювати неврологічний стан дитини в балах і спостерігати за новонародженими в динаміці різним спеціалістам [431].

Заслужує також на увагу скринінг-схема оцінювання нервової системи новонародженого (профілю пригнічення та збудження), запропонована А. Б. Пальчиком в 1993 році [432–434]. В її основі, крім загальноприйнятих положень, закладено профілі, особливістю яких є простота. За цією схемою можна оцінювати метаболічні та нейрофізіологічні процеси пригнічення та збудження новонародженої дитини.

Таким чином, різні за локалізацією та характером патологічні процеси в ЦНС характеризуються обмеженим набором клінічних проявів, їх однотипністю і генералізованістю. НСГ надає недостатню кількість даних для визначення довгострокового прогнозу і вірогідності відхилень, які можуть стати причинами інвалідизації. За даними досліджень Т. М. Клименко та С. В. Водяницької, у 13% дітей, що перенесли гіпоксію, але показники НСГ у них були в нормі, пізніше розвинулась клініка уражень ЦНС, які спричиняють інвалідність. Це спонукає до пошуку маркерів структурно-функціональної недостатності ЦНС [435].

Розпізнавання тяжкості неврологічних порушень на різних етапах постнатального онтогенезу – одне із найважчих завдань діагностики.

Зважаючи на високий рівень індивідуалізації відновних процесів, гіпоксію, генний поліморфізм, варто зауважити, що актуальними є рання ідентифікація та прогнозування «біохімічних маркерів» ураження ЦНС. Визначення їх рівня при травматичних, гіпоксичних та ішемічних ураженнях проводилося в різних біологічних рідинах: крові, лікворі, сечі, пуповинній крові, плаценті. Однак прогностична цінність зазначених вище методів досить варіабельна [435].

Діагностувати перинатальні ураження ЦНС у новонароджених буває важко через не завжди чіткі прояви надзвичайно швидкої динаміки гематоліквородинамічних показників і неврологічних симптомів, особливо в перші години і дні життя. В діагностиці деструктивних змін ЦНС важливу роль відводять, зокрема, НСЕ, КТ, біохімічним критеріям [436].

За останні 30 років досліджено значну кількість так званих «біохімічних маркерів» ураження ЦНС як при травматичних, так і при гіпоксичних патологічних процесах [437], серед яких найбільшої уваги заслуговує вивчення нейроспецифічних білків та антитіл у крові та лікворі. У ряді праць доведено тісну залежність між вмістом нейроспецифічних білків, тяжкістю перинатальних уражень ЦНС і дією етіологічних чинників. Зміни рівня нейроспецифічних білків, особливо в поєднанні із виявленням аутоантитіл до білків мозку, в 63% випадків пов'язані з формуванням стійких порушень функції ЦНС, що призводять до інвалідності. [438]. Один із новітніх методів вивчення уражень нервової системи – визначення в біологічних субстратах НСЕ [439], яка є цінним індикатором деструкції нейронів внаслідок гіпоксичного впливу. М. І. Когутницька встановила вірогідне її посилення у новонароджених залежно від ступеня тяжкості перинатального ураження ЦНС. Шляхом кореляційного аналізу було виявлено пряму кореляційну залежність між ступенем тяжкості перинатального ураження ЦНС та показниками перекисного окислення ліпідів і рівнем НСЕ, а також зворотну кореляційну залежність між ступенем тяжкості перинатального ураження ЦНС і показниками антиоксидантного захисту [41]. Так, в праці Т. М. Клименко, С. В. Водяницької зазначено, що при аналізі рівня НСЕ в крові та лікворі у недоношених новонароджених з різним ступенем респіраторного дистресу було виявлено достовірну кореляційну залежність від ступеня тяжкості ураження ЦНС [435]. Г. А. Корольова та Н. В. Лихачова, вивчаючи біохімічні показники ліквору у новонароджених із тяжкими гіпоксичними та травматичними ураженнями ЦНС, а саме ЛДГ й креатинкінази, встановили, що вміст ферментів у лікворі в першу добу життя не відображає тяжкості ушкодження головного мозку і не має прогностичного значення. Високий рівень ЛДГ спостерігався у дітей з тяжкими неврологічними порушеннями та поліорганною недостатністю. У дітей, які перенесли лише інтранатальну асфіксію, клінічно – з тяжкими неврологічними порушеннями та поліорганною недостатністю й тяжким ступенем набряку головного мозку – за даними ультразвукового дослідження (УЗД), активність ферментів ліквору була меншою порівняно з дітьми із хронічною внутрішньоутробною гіпоксією та затримками внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР). Це дає змогу стверджувати, що ферменти ліквору як показники цитолізу клітин головного мозку у новонароджених дітей з різними варіантами ураження ЦНС є перспективними в плані ви-

користання їх рівня з метою визначення тяжкості ураження головного мозку та можливості прогнозування подальших ускладнень у зазначеної категорії дітей [440].

Саме гіпоксичні процеси є причиною структурних порушень мембран клітин мозку та змін проникливості гематоенцефалічного бар'єру. Підвищення проникливості мозкових клітинних мембран робить можливим проникнення в сироватку КФК-ВВ. Саме поява в сироватці крові КФК-ВВ-фракції та різна концентрація її накопичення є показником патологічного стану ЦНС [441]. Г. А. Рижак та Т. Н. Платонова, вивчаючи вміст КФК-ВВ в сироватці крові дітей з тяжкою енцефалопатією, виявили, що певні рівні вмісту КФК-ВВ-фракції сироватки крові можуть слугувати діагностичним критерієм, тобто маркером порушення структурної цілісності нейронів мозку, а значить – і порушення їх функції [442].

Клінічно стан хворого при тяжких гіпоксично-ішемічних ураженнях погіршується на другу добу життя. Це пов'язано з ішемічними змінами нейронів, їх деструкцією та лізисом. Однак процес деструкції не закінчується на другу добу, внаслідок чого морфологічна картина ішемічних змін нейронів набуває хронічного характеру. При цьому поряд із клітинами, у яких відбуваються незворотні зміни, існують збережені нейрони з різним ступенем пошкодження [443–446].

Ці клінічні та патоморфологічні дані було доповнено цінними результатами експериментальних обстежень, що дали змогу значно розширити уявлення про зміни, які відбуваються в мозку. В ході експерименту на тваринах вдалося довести важливість погодинного фактора, так як за дуже короткий час проходить ланцюг серйозних змін, які стосуються як прогнозу захворювання, так і стратегії терапії [447]. Відомо, що у незрілих щурів і морських свинок після п'яти годин перенесеної гіпоксії ДНК залишається інтактною й перші ознаки деградації відмічаються в corpus striatum тільки в кінці першої доби, а в корі та гіпокампі – на третю добу. Таким чином, найвищим критичним порогом для церебральних ушкоджень є десять годин після інфаркту. При цьому фіксується велика кількість клітин, які вижили. Глобальні кортикальні інфаркти наступають на третій день життя. Спочатку клітини набрякають і в них відбувається деполіаризація. Далі клінічно спостерігаються прояви судом із подальшим пригніченням біоелектричної активності [448–452].

Таким чином, детального вивчення потребують динаміка та патогенез клінічних, структурних, функціональних проявів та лабо-

раторних змін пре- і перинатальних гіпоксичних уражень мозку при асфіксії в неонатальному і в постнеонатальному періоді, а також критеріїв неінвазивної діагностики та прогнозування перебігу патологічних процесів у ЦНС і використання цих критеріїв для підбору реабілітаційних заходів. Необхідністю розв'язання цих та інших питань й обумовлене виконання даної науково-дослідної роботи.

## **1.4. Новітня методологія лікування новонароджених, які перенесли асфіксію**

Лікування новонароджених дітей із гіпоксично-ішемічними ураженнями визначається клініко-неврологічною симптоматикою, яка змінюється в ході патологічного процесу, а також тяжкістю загального стану дитини [453]. Значні труднощі при лікуванні гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку обумовлені наявністю гемато-енцефалітичного бар'єру, який перешкоджає проникненню (чи підведенню) необхідних лікувальних препаратів [454].

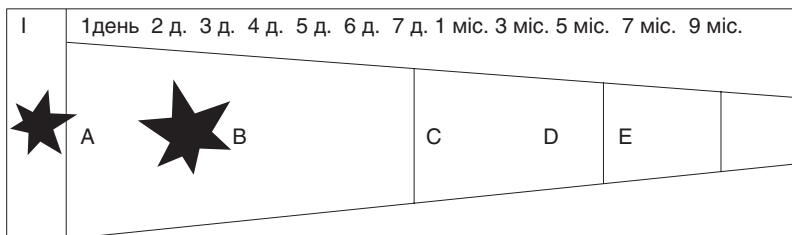
Багаторічний досвід дослідження проблем перинатальної патології дав змогу Ю. І. Барашневу розробити схему, яка узагальнює існуючі уявлення про специфіку виникнення, перебігу і лікування ГІЕ у новонароджених та дітей у перший рік життя (рис. 1.4).

Вона складається з трьох блоків, кожен з яких відображає динаміку патоморфологічних змін у головному мозку, фази клінічних неврологічних розладів та стратегію лікування на кожному етапі. Зі схеми видно, що до первинного вогнища (А) в постгіпоксичному періоді долучаються вторинні морфологічні дистрофічні зміни, в результаті чого вогнище ураження стрімко збільшується (А+В+С+D+E) за рахунок апоптозу та проградієнтності патологічного процесу. Дуже важливо відстежити це у перші години та дні життя, коли зміни нейронів можуть мати зворотний характер. Лікар не повинен оминати увагою так зване «терапевтичне вікно», своєчасне використання якого може забезпечити клінічний позитив [5].

Для підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів потрібна система поетапного інтенсивного спостереження і лікування з урахуванням ризику виникнення у новонароджених патологічних синдромів [455].



Асфіксія у новонароджених.  
Проблеми та перспективи лікування на сучасному етапі



II	<p><b>Фаза 1</b> <b>Гострий період</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром пригнічення, кома, судоми</li> <li>• Синдром гіперзбудливості, ВШК, перивентрикулярні крововиливи</li> </ul>	<p><b>Фаза 2</b> <b>Оманлива нормалізація</b></p>	<p><b>Фаза 3</b> <b>Спастичні явища</b></p>	<p><b>Фаза 4</b> <b>Завершальна</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відновлення функцій</li> <li>• ДЦП</li> </ul>
----	--	---	---	--

III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мінімізація вогнища ураження та збереження якомога більшої кількості функціонуючих клітин (терапія органів та систем, які забезпечують роботу головного мозку)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нейропротекторна і стимулююча терапія, спрямована на підвищення захисних властивостей мозку, потенціалу метаболічного комплексу та трофіки, посилення процесів репарації нервової тканини</li> </ul>
-----	--	---

Примітки:

I – динаміка формування вогнища ураження мозку;

II – фази неврологічних змін;

II – стратегія терапії.

**Рисунок 1.1. Перинатальне ушкодження головного мозку та принципи його реабілітації (дані досліджень Ю. І. Барашнева)**

Початковий етап лікування при тяжких ураженнях ЦНС – це адекватна реанімація й інтенсивна терапія в перші години життя дитини, спрямована на корекцію метаболічних порушень і системних соматоформних розладів (дихальних, серцево-судинних, нир-

кових) згідно з наказом №312 МОЗ України від 8. 06. 2007 «Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» [456]. Лікувальні заходи спрямовані на забезпечення вільного проходження дихальних шляхів, відновлення дихання, підтримку адекватного кровообігу, рівня  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , рН у нормальному діапазоні ( $\text{PaO}_2 = 50$  мм рт. ст.,  $\text{PaCO}_2 = 60$  мм рт. ст., рН = 7,2 ммоль/л) [457].

Нині очевидно, що тільки підтримка ефективного мозкового кровообігу і контроль внутрішньочерепної гіпертензії можуть обмежити масштаб неврологічного дефіциту й поліпшити неврологічний перебіг захворювання. Так, рекомендується підтримка системного артеріального тиску на рівні 60–90 мм рт. ст., внутрішньочерепного тиску – нижче 20 мм рт. ст., а центрального перфузійного тиску – вище 45–70 мм рт. ст. Комплекс інтенсивної терапії, спрямований на дотримання цих констант, дасть змогу зберегти адекватну перфузію не тільки головного мозку, але й усіх органів та тканин, які також зазнають негативного впливу при асфіксії, та запобігти їх ішемічному ушкодженню й крововиливам [458].

Патогенетична терапія новонароджених з асфіксією у перші три доби повинна бути спрямована на попередження прогресування оксидантного стресу та уникнення енергодефіцитного стану організму, які безпосередньо впливають на виникнення ішемії мозку, міокарда та інших тканин [459].

О. Г. Суліма вбачає патогенетичний підхід до лікування новонароджених з асфіксією в таких заходах:

1. Первинна реанімація новонароджених у пологовій залі відповідно до протоколу про первинну реанімацію новонароджених.

2. Тепловий режим («тепловий ланцюжок»), завдяки якому температура тіла новонародженого підтримується в межах 36,5–37,5° С (променеве тепло, кувез).

3. Забезпечення адекватного газообміну ( $\text{PaO}_2$  – 55–80 мм рт. ст.,  $\text{PaCO}_2$  – 35–45 мм рт. ст.,  $\text{SpO}_2$  – 91–92%), із застосуванням за необхідності оксигенотерапії, завдяки самостійному диханню з позитивним тиском на видиху (СДПТВ), ШВЛ.

4. Забезпечення водяного балансу введення рідини: 50–60 мл/кг/добу (у першу добу життя) і 60–130 мл/кг/добу (з 2-ї по 5-ту добу).

5. Білково-енергетичне забезпечення:

➤ енергетичне (розчин глюкози 5–10%), під контролем швидкості введення та вмісту глюкози в крові, щоб дитина отримувала

30–50 ккал/кг/добу в перші дні життя з подальшим збільшенням до 110–120 ккал/кг/добу на десятий день;

- білкове (розчин амінокислот), яке призначають при стабілізації клінічного стану, починаючи з 0,5–1,0 г/кг/добу (другий-третій день життя) і до 1,5–2,5 г/кг/добу для доношених дітей. За наявності перистальтики кишківника, відсутності стазів у шлунку треба якнайшвидше розпочати ентеральне харчування (ЕХ) материнським молоком, а за його відсутності – сумішшю.

6. Підтримання стабільної гемодинаміки. Частота серцевих скорочень (ЧСС) – 110–160 за 1 хв, артеріальний тиск – понад 45 мм рт. ст. у новонароджених із масою тіла більше 2501 г, понад 40 мм рт. ст. – у новонароджених з масою тіла 1500–1499 г, понад 30 мм рт. ст. у новонароджених із масою тіла менше 1000 г. Корекцію артеріального тиску забезпечують внутрішньовенним введенням 0,85% розчину хлориду натрію в дозі 10–20 мл/кг протягом 30 хв. Якщо артеріальний тиск не нормалізується, призначають постійну інфузію допаміну, починаючи з дози 2–5 мкг/кг/хв і за необхідності поступово збільшуючи до 20–30 мкг/кг/хв. У разі неефективності допаміну в дозі 15–20 мкг/кг/хв доцільно використовувати добутамін (добутрекс) – в дозі 5–20 мкг/кг/хв. За неефективності попередніх медикаментів можливе застосування адреналіну в дозі 0,05–0,01 мкг/кг/хв. Призначення пресорних амінів вимагає обов'язкового моніторингу артеріального тиску.

7. Надання пріоритету катетеризації магістральних судин у перші дні лікування тяжкої асфіксії з синдромом поліорганної недостатності.

8. Корекція метаболічних порушень (метаболічного або змішаного ацидозу, гіпонатріємії, гіпокальціємії, гіпомагніємії, гіпогіперглікемії, гіпопротеїнемії).

9. Застосування антибіотиків. Визначити початкову схему емпіричної антибактеріальної терапії (відповідно до клінічного стану та результатів лабораторних обстежень).

10. Посиндромна терапія [11].

Ю. І. Барашнев наголошує на необхідності жорсткого індивідуального підходу до хворої дитини, «використання тільки індивідуального потенціалу компенсації», враховуючи не лише ступінь тяжкості неврологічних порушень, але й супутні інфекційно-запальні захворювання, ступені зрілості, аномалії розвитку, індивідуальні конституціонально-генетичні характеристики. Компенсаційний під-

хід у реабілітації передбачає використання різних засобів і методів корекції [460].

Конкретні засоби й методи реабілітації, які нині використовуються у лікуванні новонароджених дітей, можна розділити на медикаментозні та немедикаментозні (фізичні, психо-педагогічні, соціально-організаційні) [461].

У неонатальній і неврологічній практиці, на жаль, широко використовуються препарати різних груп, дію яких на організм новонароджених ще не вивчено і хімічна структура яких викликає аргументовані заперечення проти їх застосування у лікуванні зазначеної категорії хворих. Це так звані вазоактивні препарати. До них відносять препарати різних груп. Зокрема: блокатори повільних  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів (цинаризин, похідні вінкамінової кислоти – кавінтон та ін.); препарати, що містять гідролізати амінокислот, нейропептидів і т.д. (церебролізін, актовегін, солкосерил, кортексин); ГАМК-ергічні препарати (пірацетам, аміналон, фенібут, пантогам) [5]. Концепція доказової медицини останніми роками ставить під сумнів доцільність широкого застосування медикаментозної терапії в реабілітаційному процесі, не заперечуючи при цьому значення медикаментозних препаратів у гострому та ранньому відновному періодах захворювання. Серед груп медикаментів, які найчастіше використовуються неврологами, – антиоксиданти, антигіпоксанти, нейрометаболіти, ноотропи, вазоактивні препарати, вітаміни. Найнижчий рейтинг мають біологічно активні добавки (цітаміни), гомеопатичне лікування, фітотерапія, препарати біорегулюючої дії, адаптогени, психомоторні стимулятори. Серед нейрометаболітів найнижчі показники у нейрогормонів, інгібіторів MAO-B, препаратів ДОФА, гангліозидів, інстенону [462].

Медикаментозна реабілітація в практиці більшості клінік посідає перше місце. Препарати, що використовуються у відновній терапії, умовно можна розділити на дві групи: посиндромного лікування та етіопатогенетичної дії. Серед засобів посиндромної терапії використовують протисудомні, дегідратаційні та седативні. До етіопатогенетичних методів лікування у ВІТН відносять оксигенотерапію, різноманітні режими ШВЛ (FLOW CYCLED ASS/CONN, A/C, SIMV/IMV, SIMV/PSV, PSV, CPAP) [463].

Корекцію гіпоглікемічного синдрому проводять шляхом внутрішньовенного вливання 10% глюкози – 5–8 мг/кг за хв, за відсутності ефекту гіпоглікемії швидкість може збільшитися до 9–12 мг/кг за хвилину з підтримкою рівня глюкози крові в межах 4–5 ммоль/л [464]. При порушеннях центральної та периферійної гемодинаміки

при гіпоксії тяжкого та середнього ступенів до комплексу лікування включають кардіотонічні та вазоактивні препарати (дофамін, добу-тамін). При високому периферійному опорі рекомендовано внутрішньовенне крапельне введення тренталу і курантилу [465]. При порушенні мозкового кровообігу призначають засоби, що поліпшують енергетичне забезпечення мозку і стимулюють пластичні процеси (кавентон, серміон 0,5мг/кг). При синдромі внутрішньочерепної гіпертензії призначають діакарб – 0,05 мг/кг на добу в поєднанні з аспаркамом і панангіном.

При судомному синдромі застосовують седуксен, реланіум, оксипутират натрію, фенобарбітал. Саме антигіпоксична та мембраностабілізуюча дія фенобарбіталу робить його патогенетичним засобом корекції ішемічних уражень мозку, особливо у недоношених дітей [466].

Із засобів, що діють на синаптичну провідність, рекомендують використовувати дибазол та мідокалм [467].

Один із доказових, рандомізованих методів лікування набряку головного мозку при асфіксії у доношених новонароджених – краніоцеребральна гіпотермія. Цю методику можна застосовувати при температурі тіла до 34,5°C. Саме гіпотермія дає змогу зменшити і послабити:

- метаболізм і потребу клітини в кисні;
- вторинні енергозатрати;
- некроз та клітинний апоптоз;
- надлишок амінокислот;
- утворення оксиду азоту;
- вивільнення вільних радикалів;
- внутрішньочерепний тиск;
- порушення гематоенцефалічного бар'єра.

У лікуванні дітей, які перенесли асфіксію, найефективнішим вважається метод охолодження всього тіла, оскільки при асфіксії ушкоджується не тільки головний мозок, а й інші органи та системи. Селективна гіпотермія мозку з помірною гіпертермією тіла дає можливість більше знизити церебральну температуру у дітей після асфіксії. Таким чином, селективну гіпотермію можна вважати високоефективним методом нейропротекції. Призначають церебральну гіпотермію якомога раніше, з шостої-дванадцятої години від народження. Тривалість лікування – до трьох днів [468].

У фаховій літературі є відомості про використання про- і антиоксидантів, антигіпоксичних засобів та мембранопротекторів, зокрема токоферолу, ретинолу, цитохрому [98].

Звертають увагу на корекцію ацидозу при  $\text{pH} < 7,2$  ммоль/л та  $\text{BE} < 10$  ммоль/л, яку проводять крапельним введенням 4% гідрокарбонату натрію зі швидкістю 2 краплі/кг/хв. [464].

Необхідність респіраторної терапії у вигляді ШВЛ та можливий розвиток запальних процесів вимагають застосування дислокаційної антибактеріальної терапії, бронхолітиків, муколітиків [465].

Із нових тенденцій у лікуванні наслідків асфіксії варто виділити корекцію мембраноеlementних порушень, зокрема дефіциту цинку, селену, а також застосування харчових елементних добавок та елементних препаратів, зокрема – використання гомеопатичних та антигемотоксичних препаратів (траумель С, церебрум композитум) [469].

З урахуванням необхідності активації репаративних процесів у ЦНС новонародженого, особливо при тяжких гіпоксичних ураженнях ЦНС плода, під керівництвом академіка В. І. Грищенка було розроблено принципово новий метод, який базується на використанні фетальних нервових клітин мозку людини. Субстрат, який використовують при лікуванні, містить широкий спектр біологічно активних речовин (нейротрофіни, гормон росту, ферменти, нейрогуморальні фактори, нейромедіатори та ін.), які здійснюють вагомий вплив на процеси регенерації аксонів та провідних шляхів, метаболізму головного мозку, а також на симпатичні та парасимпатичні рецептори мембран [48].

Відмінність між передклінічними та клінічними дослідженнями полягає в різниці часових інтервалів від початку ішемії до введення препарату, а також у тривалості курсу та дозуванні препарату. Таким чином, велика кількість суперечливих результатів не може не викликати неоднозначного і зазвичай негативного ставлення більшості практикуючих лікарів до використання нейропротективних і нейротрофічних препаратів [470].

Для виникнення метаболічної катастрофи потрібен час, а вона, як правило, обмежена хвилинами або декількома годинами після народження дитини. Саме використання цього короткого проміжку часу, коли зміни, які настають в мозку, носять зворотний характер, є запорукою профілактики тяжких церебральних розладів. Результати численних експериментів із дослідження механізмів постгіпоксичного ураження ЦНС свідчать про те, що своєчасним фармакологічним втручанням в каскад спричинених гіпоксією процесів можна в ряді випадків попередити ушкодження клітин нервової тканини, обмежити вогнище ураження та покращити неврологічний результат. Проміжок часу – «терапевтичне вікно», протягом якого фармакологічне втручання з церебропротекторною, метаболічною метою може

бути ефективним, за даними, зафіксованими у вивчених літературних джерелах, – від шести перших годин життя до трьох діб [468–474]. І тут застосування саме препаратів природного походження вітчизняного виробництва – Цереброкурун<sup>®</sup> та Ліпіну<sup>®</sup> – має переваги над стандартними схемами лікування.

Такий препарат, як Цереброкурун<sup>®</sup>, упродовж останнього десятиріччя успішно використовують у клініці неврологічних та психіатричних захворювань завдяки, зокрема, властивостям цього нейропептиду вільно проникати через гематоенцефалічний бар'єр і здійснювати багатофакторну дію на ЦНС за умови його малої концентрації в організмі. За механізмом дії і точками впливу Цереброкурун<sup>®</sup> принципово відрізняється від інших препаратів нейропептидної природи, зокрема від церебраліну [475]. Цереброкурун<sup>®</sup> містить пептиди, які несуть у собі програму аналізу стану і структури ЦНС. І кінцевий результат набагато якісніший.

Серед захисних ефектів Цереброкурун<sup>®</sup> виділяють його оптимізуючу дію на енергетичний метаболізм мозку та гомеостаз кальцію, стимуляцію внутрішньоклітинного синтезу білка та уповільнення процесів глутаматкальцієвого каскаду та ПОЛ. Разом із тим препарат дає нейротрофічний ефект. В дослідженнях, проведених останніми роками, встановлено здатність Цереброкурун<sup>®</sup> підвищувати експресію гена – транспортера глюкози (GLUT-1) через гематоенцефалічний бар'єр і таким чином прискорювати її транспортування до головного мозку в умовах експериментальної гіпоксії [476, 477]. Також доведено, що нейротрофічні властивості Цереброкурун<sup>®</sup> пов'язані із захистом цитоскелета нейронів внаслідок інгібування кальцієзалежних протеаз, у тому числі кальпаїну, та посилення експресії мікротубулярного кислого протеїну-2 (MAP2). Разом із цим Цереброкурун<sup>®</sup> підвищує афінність зв'язування BDNF з його рецепторами. Вплив препарату на trk-B рецептори нейротрофінів може свідчити про включення його в регуляцію природного фактора росту. В експериментальних дослідженнях виявлено здатність Цереброкурун<sup>®</sup> попереджувати гіперактивацію мікроглії і знижувати продукування IL-1 $\alpha$  та інших протизапальних цитокинів, що свідчить про вплив препарату на вираження місцевої запальної реакції і процесів оксидантного стресу в зоні ураження мозку. У праці І. Ф. Беленічева та його співавторів показано, що Цереброкурун<sup>®</sup> при гострій церебральній ішемії сприяє кращому виживанню нейронів у зоні ішемічної напівтіні та гальмує відстрочену загибель нейронів. Крім цього, експериментами доведено достатньо високу активність нейропептидів (у т.ч. Цереброкурун<sup>®</sup>), які впливають на експресію генів раннього реагування c-fos та пов'язаного з нею процесу апоптотичної

загибелі нейронів [478, 479]. Варто також зауважити, що при ішемічному ушкодженні мозку введення нейропептидів приводить не до гіперекспресії генів, а до їх нормалізації [480, 481]. Нормалізація експресії *c-fos* під впливом нейропептидів при ішемічному ушкодженні нейрона на 21-у добу приводить до збільшення кількості гліальних клітин та нейронів у корі головного мозку, а також до підвищення їх морфофункціональної активності (збільшення вмісту РНК). Саме Цереброкурин<sup>®</sup> показав високу активність у фармакокорекції нейродеструктивних захворювань, які залишаються актуальною проблемою медицини та фармакології [482].

Упродовж останніх десятиріч у медицині, і зокрема в педіатрії, інтенсивно розвивається «метаболічний» напрям досліджень, мета якого – теоретичне та практичне вивчення обмінних процесів різного рівня як основа чи фон для розвитку багатьох захворювань. Ліпін<sup>®</sup> – препарат ліпосомальної дії, ліофілізований яєчний фосфатидилхолін, добре розчиняється у кристалоїдних розчинах з утворенням ліпосом; має антигіпоксичні, метаболічні властивості; нормалізує процеси тканинного дихання, функціональну активність ендотеліальних клітин; поліпшує реологічні властивості крові; інгібує процеси ПОЛ і дає мембранопротекторний ефект. Принципова можливість використання ліпосом у першу чергу ґрунтується на функції біологічних мембран [483–486]. Патологічні зміни в організмі, як правило, відбуваються саме в ліпідному компоненті мембран, і тому можливість відновлення порушеної мембрани шляхом введення фосfolіпідних ліпосом розв’язує саме цю проблему.

Цереброкурин<sup>®</sup> призначають в дозі 0,5 мл внутрішньом’язево на першу, третю і п’яту добу життя новонародженого. Ліпін<sup>®</sup> – у разовій дозі 10–15 мг/кг на добу внутрішньовенно з першого по шостий день додатково до стандартної терапії, яка включає інфузійну терапію із забезпеченням добової потреби рідини, калорій та корекцію водно-електролітних порушень, інотропну підтримку при нестабільній гемодинаміці, ШВЛ при синдромі дихальних розладів середнього та тяжкого ступенів і антибіотикотерапію.

Не менш вагому роль в лікуванні новонароджених, у тому числі й недоношених немовлят, відіграє енергетичне забезпечення харчовими речовинами за рахунок ЕХ-повноцінними, лікувально-напівелементними, високоадаптованими молочними сумішами [487–489].

Важливу роль у відновлювальному лікуванні дітей із перинатальною патологією відіграють також методи фізичної реабілітації. До



них відносять масаж, фізичні вправи, вправи у воді (плавання, гідромасаж) [490].

Отже, віддалений прогноз психоневрологічного розвитку залежить більшою мірою від особливостей внутрішньоутробного періоду, ніж від проявів інтранатальної асфіксії. Три бали та нижче на п'ятій хвилині життя (та на 15–20-й хвилинах) за шкалою Апгар – це максимально несприятливий прогноз щодо виживання й подальшого психоневрологічного розвитку у зв'язку з тяжкими ураженнями мозку. Тому правильно й ефективно проведені в пологовій залі реанімаційні заходи дають змогу попередити та знизити ризик інвалідизації немовлят і тим самим зменшити «дефіцит здоров'я» цього контингенту дітей.

Стратегія лікування гіпоксичних уражень ЦНС як плода, так і новонародженого в ранньому неонатальному періоді повинна базуватися на контролі гемодинамічного та перфузійного гомеостазу і включати метаболічну, нейропротекторну та стимулюючу терапію, спрямовану на підвищення захисних властивостей мозку новонародженого.

## Висновки до розділу 1

До середини 90-х років асфіксія посідала одне з провідних місць у структурі ранньої неонатальної смертності та захворюваності як в Україні, так і у всьому світі. Навіть у 2005 році серед причин смертності 4 млн. новонароджених у світі асфіксія становила 23%. В структурі смертності новонароджених в Україні впродовж останніх років внутрішньоматкова гіпоксія плода та асфіксія новонародженого стабільно займають третє місце і у 2008 році становили 0,6%. Впровадження у практику органів охорони здоров'я нашої країни алгоритмів первинної реанімації новонароджених у пологовій залі, які базуються на наказі №312 МОЗ України, надало можливість значно знизити частоту асфіксії при народженні. Однак однією із можливих причин несприятливої динаміки перинатальної захворюваності є те, що поліпшення якості первинної реанімаційної допомоги належною мірою не супроводжується підвищенням якості перинатальної діагностики та профілактики захворювань плода.

Досвід неонатологів в економічно розвинутих країнах свідчить про те, що підвищення ефективності лікування тяжкохворих новонароджених може бути досягнуте не тільки за рахунок упровадження новітніх технологій, але й шляхом оптимізації базової медичної

допомоги та впровадження протоколів інтенсивної терапії в пологових будинках.

Ще одним чинником, що впливає на зростання рівня перинатальної захворюваності, є недостатня ефективність інтенсивної терапії, яка проводиться в перші години та дні життя новонароджених після ефективної первинної реанімації в пологовій залі.

Збереження життя дітям, які перенесли тяжку асфіксію, за відсутності в ряді випадків якісної медичної допомоги є однією із причин збільшення кількості інвалідів з дитинства. Так, відсутність відповідної підготовки неонатологів та лікарів-анестезіологів (загального профілю в закладах II рівня акредитації) в аспекті проведення респіраторної підтримки новонароджених призводить до важкого перебігу захворювання та цілого ряду неврологічних проблем у немовлят.

Вплив гіпоксії на мозок – це серія складних дезорганізуючих нейрохімічних змін, які призводять до нейроапоптозу, а також до некрозу в клітинах головного мозку. Тому визначення при діагностиці ступеня тяжкості ураження ЦНС, «ранніх маркерів» нейроспецифічних білків НСЕ, ЛДГ, ферментів КФК-BB та ОА є прогностично доцільним.

При з'ясуванні впливу спадкових факторів та аналізу ймовірності їх використання у якості гіпоксичних маркерів визначення поліморфізму генів *GSTM1* та *GSTT1* у новонароджених, які перенесли асфіксію в ранньому неонатальному періоді, має велике значення.

Вивчення вторинної мітохондріальної дисфункції на фоні загального енергодефіциту у новонароджених із асфіксією вкрай важливе для практичної медицини, оскільки надає можливість використання ефективних терапевтичних можливостей. І так як спектр патологічних порушень клітинного енергообміну дуже великий, то використання в ранньому відновному періоді препаратів нейропротекторної та метаболічної терапії доцільне та обґрунтоване.

Підсумовуючи вищезазначене та враховуючи відсутність висвітлення поняття «асфіксія», пропонуємо таке визначення: *Асфіксія новонародженого* – це патологічний стан, зумовлений дією гіпоксії на плід в анте- або інтранатальному періоді, який характеризується функціональними та морфологічними змінами в організмі, характерними для гіпоксії з порушенням функції життєво важливих органів та систем, зокрема симптомами кардіореспіраторної та неврологічної депресії новонародженого з можливим подальшим розвитком енцефалопатії та поліорганної дисфункції на фоні генетичного поліморфізму.

## Розділ 2

# Аналіз оснащення відділень інтенсивної терапії новонароджених дитячих лікарень, акушерських стаціонарів та лікарень загального профілю в Україні

На сучасному етапі розвитку неонатальної служби важливою складовою успішного лікування та виходжування новонароджених є рівень оснащення відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) дитячих лікарень (ДЛ), акушерських стаціонарів (АС) та лікарень загального профілю для дорослих (ЛЗПД) моніторинговим обладнанням, а саме: поліфункціональними моніторами, пульсоксиметрами, капнографами та апаратами для осцилометричного вимірювання артеріального тиску. Потребу в такому обладнанні для вищезазначених закладів оцінено відповідно до наказу №334 МОЗ України «Про затвердження примірних табелів матеріально-технічного оснащення підрозділів інтенсивної терапії та анестезіології закладів охорони здоров'я» [491, 492].

В ході аналізу рівня оснащення ВІТ лікувальних закладів України моніторинговим обладнанням було розглянуто можливість реалізації стандартів фізіологічного моніторингу при лікуванні та виходжуванні новонароджених у цих закладах з метою закладення бази для визначення потреби в такому обладнанні на майбутнє.

Необхідну для аналізу забезпечення ВІТН інформацію було зібрано в другій половині 2008 року. Всього проаналізовано 95 звітів лікувальних закладів України, в яких функціонують відділення/блоки ІТН, зокрема: 24 – з обласних дитячих лікарень (ОДЛ), у тому числі Національної дитячої спеціалізованої лікарні ОХМАТДИТ,

17 – з міських дитячих лікарень (МДЛ), 40 – з акушерських стаціонарів (АС) і 14 – з ЛЗПД, а саме обласних, міських та центральних районних лікарень.

Результати дослідження представлені середнім значенням (М), інтенсивним показником (%) та середньоквадратичним відхиленням (СКВ). Оцінювання достовірності показників проведено за критерієм Стьюдента.

Як показало дослідження, у ВІТН, які функціонують в Україні, налічується 608 одиниць моніторингового обладнання, серед яких пульсоксиметрів – 305 (50,16%), поліфункціональних моніторів – 228 (37,5%), апаратів для осцилометричного вимірювання АТ у новонароджених – 56 (9,21%) і капнографів – 19 (3,13%).

Згідно з наказом №334 МОЗ України [492], кожне з ліжок для ІТН акушерського стаціонару або дитячої лікарні на 6 ліжок має бути оснащено:

- шістьма поліфункціональними моніторами для новонароджених, що контролюють АТ, ЧСС, ЧД, сатурацію та температуру (1 монітор на 1 ліжко для ІТН);
- трьома пульсоксиметрами (0,5 апарата на 1 ліжко для ІТН);
- трьома пульсоксиметрами з капнографами (0,5 апарата на 1 ліжко для ІТН);
- двома апаратами для вимірювання АТ (0,3 апарата на 1 ліжко для ІТН).

Розрахунок співвідношення кількості поліфункціональних моніторів і ліжок у відділеннях ІТН продемонстрував, що в лікувальних закладах України в середньому припадає 0,4 (СКВ 0,25) одиниці такого обладнання на одне ліжко для ІТН, що порівняно із нормативним показником нижче трохи більше ніж у два рази (рис. 2.1). Найвищий рівень оснащення констатовано в дитячих закладах: в ДОЛ – 0,4 (СКВ 0,46); в ДМЛ – 0,5 (СКВ 0,35) одиниці на одне ліжко для ІТН. Утричі нижчим від нормативного показника виявився рівень оснащення поліфункціональними моніторами ВІТН акушерських стаціонарів: обласних – 0,3 (СКВ 0,2), міських – 0,3 (СКВ 0,32). Найгірше забезпечені поліфункціональними моніторами ліжка для ІТН у ЛЗПД – 0,2 (СКВ 0,26) одиниці на одне ліжко для ІТН.

В адміністративному аспекті рівень оснащення ВІТН поліфункціональними моніторами виявився найнижчим у лікувальних закладах Чернігівської, Житомирської та Чернівецької областей (рис. 2.2). Таким чином, у вказаних областях новонароджені, яких госпіталізують у ВІТН, піддаються найбільшому ризику лікарських помилок та ви-

Аналіз оснащення відділень інтенсивної терапії новонароджених дитячих лікарень, акушерських стаціонарів та лікарень загального профілю в Україні

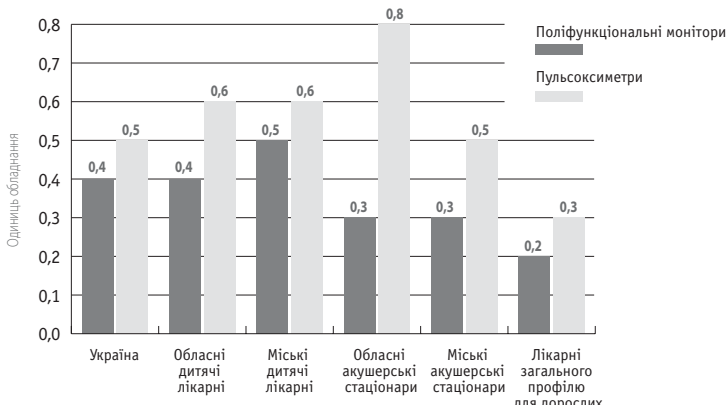


Рисунок 2.1. Кількість поліфункціональних моніторів і пульсоксиметрів на одне ліжко для ІТН у лікувальних закладах України

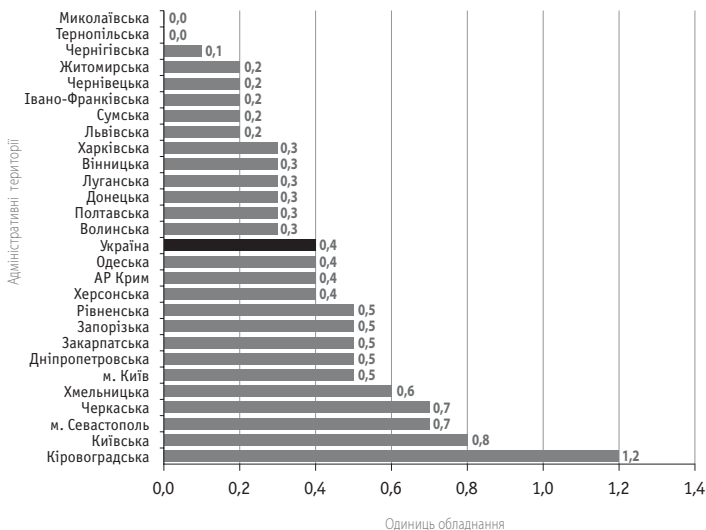
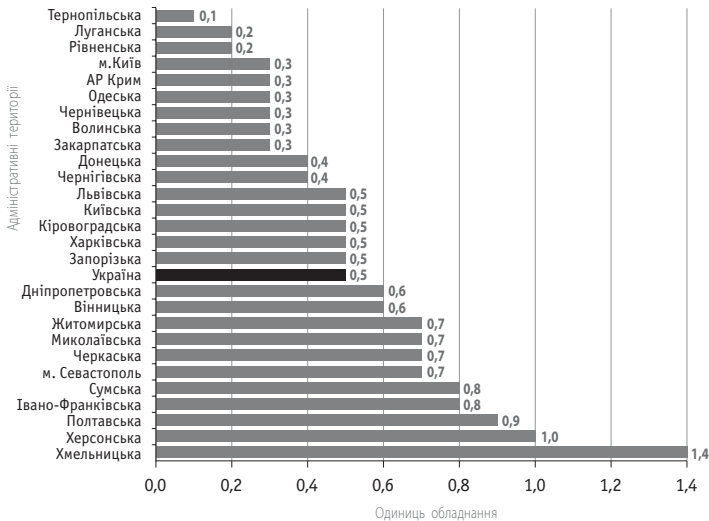


Рисунок 2.2. Кількість поліфункціональних моніторів на одне ліжко для ІТН у лікувальних закладах України (за адміністративними територіями)

никнення ускладнень у ході лікування. Вищим, але також недостатнім є рівень оснащення ліжок для ІТН моніторами в дитячих лікарнях та акушерських стаціонарах Черкаської і Київської областей та Севастополя, і лише у Кіровоградській ДОЛ рівень оснащення ВІТН відповідає вимогам наказу №334 МОЗ України [492].

Аналіз оснащеності ВІТН пульсоксиметрами показав, що в лікувальних закладах України в середньому припадає 0,5 (СКВ 0,29) одиниці на одне ліжко для ІТ, тобто рівень оснащеності відповідає вимогам наказу МОЗ України №334 (рис. 2.4). Серед різних типів лікарень найнижчий рівень оснащеності пульсоксиметрами в перерахунку на одне ліжко для ІТН встановлено в ЛЗПД – 0,3 (СКВ 0,4) одиниці на одне ліжко. В обласних АС та ДОЛ зазначений показник є істотно вищим, відповідно – 0,8 (СКВ 0,21),  $p < 0,05$  та 0,6 (СКВ 0,52),  $p < 0,05$ ). Аналіз цього показника за адміністративними територіями України показав, що забезпечення ВІТН пульсоксиметрами, за винятком 12 областей, відповідає узагальненому нормативу (рис. 2.3).

В лікувальних закладах Тернопільської, Луганської та Рівненської областей оснащеність ліжок для ІТ пульсоксиметрами є втричі нижчою від нормативної.



**Рисунок 2.3.** Кількість пульсоксиметрів на одне ліжко для ІТН у лікувальних закладах України (за адміністративними територіями)

Поняття фізіологічний моніторинг новонароджених, окрім контролю температури, ЧСС та ЧД, включає також контроль АТ. В неонатальній практиці широкого розповсюдження набуло осцилометричне вимірювання АТ як метод неінвазивного автоматичного моніторингу. Розрахунок співвідношення кількості діючих апаратів для осцилометричного вимірювання АТ (56) і ліжок для ІТН (630) продемонстрував, що в лікувальних закладах України припадає в середньому 0,1 (СКВ 0,12) одиниці такого обладнання на одне ліжко для ІТН при нормативі 0,33 апарата на одне ліжко (рис. 2.4).

Серед різних типів лікарень найнижчий рівень оснащення ВІТН апаратами для вимірювання АТ виявлено в ЛЗПД – 0,01 (СКВ 0,02). В МДЛ (0,21 [СКВ 0,39] одиниці на одне ліжко для ІТН) та обласних АС (0,17 [СКВ 0,27] одиниці на одне ліжко) рівень оснащення зазначеним устаткуванням є вищим. Аналіз цього показника за адміністративними територіями показав, що найнижчий рівень обладнання ліжок для ІТН апаратами для осцилометричного вимірювання АТ у лікувальних закладах Одеської (0,02), Дніпропетровської (0,03) та Львівської (0,03) областей, а в 7 областях, в АР Крим та м. Севастополі таке обладнання взагалі відсутнє. Тільки у двох областях – Хмельницькій та Черкаській – ВІТН забезпечені вказаним обладнанням відповідно до наказу МОЗ України (рис. 2.5).

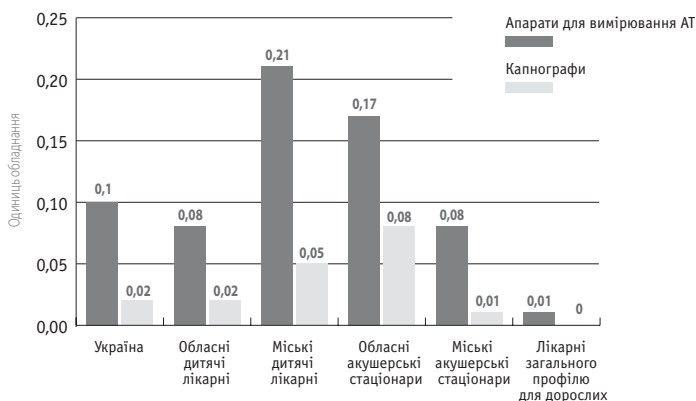
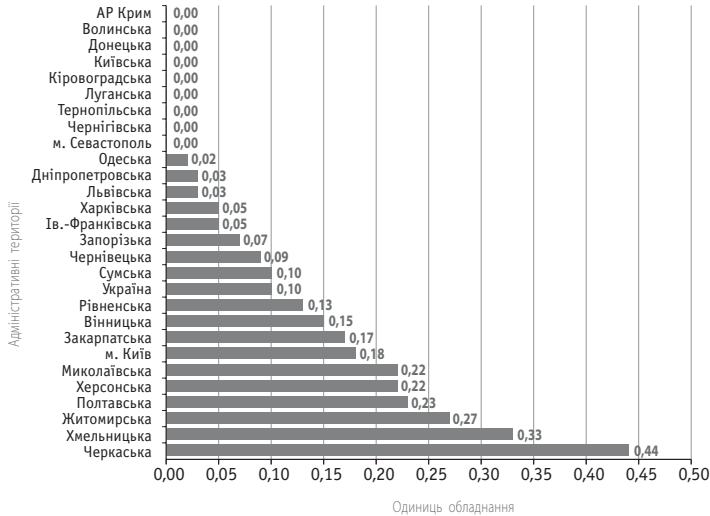


Рисунок 2.4. Кількість апаратів для вимірювання АТ та капнографів на одне ліжко для ІТН у лікувальних закладах України



**Рисунок 2.5. Кількість апаратів для осцилометричного вимірювання АТ на одне ліжко для ІГН у лікувальних закладах України (за адміністративними територіями)**

Важливою складовою фізіологічного моніторингу новонароджених в умовах ВІГН є капнографія. Дослідження з метою визначення рівня забезпеченості служби ІГН капнографами показало, що в усіх ВІГН лікувальних закладів України налічується лише 19 таких апаратів. Розрахунок співвідношення кількості капнографів і ліжок для ІГН продемонстрував, що в лікувальних закладах України припадає в середньому 0,02 (СКВ 0,03) одиниці на одне ліжко для ІГН при нормативі 0,5. Аналіз цього показника за типами закладів виявив, що жодної одиниці такого обладнання немає у ВІГН ЛЗПД, у лікарнях інших типів їх кількість дуже обмежена (рис. 2.4). В адміністративному контексті констатовано повну відсутність такої апаратури у лікувальних закладах 9 областей. У ВІГН Черкаської (0,44), Хмельницької (0,33) та Житомирської (0,27) оснащеність ліжок для ІГН капнографами є найкращою і значно перевищує середній показник по Україні (0,02), але також не є оптимальною (0,5).

Результати вивчення технічного стану усієї моніторингової апаратури, яка знаходиться на балансі блоків/відділень ІГН, такі: 128



(17,4%) одиниць обладнання перебуває у несправному стані й не експлуатується, зокрема, в ОДЛ виявлено 49 (17,3% від кількості усього обладнання в ОДЛ), в МДЛ – 22 (14,0% від кількості усіх апаратів зазначених найменувань в ДМЛ), в обласних АС – 9 (17,7%) і в міських АС – 48 (23,7%) одиниць несправного обладнання. Найбільше несправного обладнання виявлено у ВІГН лікувальних закладів Волинської (48,2%), Луганської (43,8%) та Чернігівської (36,4%) областей. З них 95 (74,2%) одиниць підлягають, а решта 33 (25,8%) – не підлягають ремонту, тобто це обладнання треба списати з балансу та утилізувати.

Аналіз розподілу моніторингового обладнання за країнами-виробниками показав, що ВІГН лікувальних закладів України оснащені пульсоксиметрами та поліфункціональними моніторами виробництва розвинених країн Західної Європи, США та Японії – 397 одиниць ( $65,3 \pm 1,93\%$ ). Апаратів вітчизняного виробництва – 153 ( $25,2 \pm 1,76\%$ ), а інших країн – ще менше (Китаю –  $3,9 \pm 0,79\%$ , Східної Європи –  $2,8 \pm 0,67\%$ , Південної Америки –  $1,2 \pm 0,43\%$ , Росії –  $0,9 \pm 0,4\%$ , Кореї –  $0,7 \pm 0,33\%$ ).

## Висновки до розділу 2

Дослідження показало, що рівень оснащення ВІГН лікувальних закладів України необхідним обладнанням недостатній, що унеможливає проведення адекватного фізіологічного моніторингу новонароджених в умовах ІТ. Це підтверджується такими даними:

- більш ніж удвічі нижчим від нормативного (1,0) показником забезпеченості ВІГН поліфункціональними моніторами (в середньому 0,39 одиниці на одне ліжко для ІТН) та значними його коливаннями як за типами закладів (від 0,5 в ДМЛ до 0,2 в ЛЗПД) так і за адміністративними територіями (від повної відсутності у закладах Тернопільської та Миколаївської областей до 1,17 у Кіровоградській області);
- утричі нижчим від нормативного показником забезпеченості ВІГН апаратами для осцилометричного неінвазивного вимірювання АТ (0,1 одиниці на одне ліжко для ІТ) та широкою амплітудою його коливань як за типами закладів (від 0,01 в ЛЗПД до 0,21 в ДМЛ), так і за адміністративними територіями (від повної відсутності в закладах восьми областей до 0,44 у закладах Черкаської області);

- вкрай низьким рівнем забезпеченості ВІТН капнографами (0,02 одиниці на одне ліжко для ІТ при нормативі 0,5);
- значною питомою вагою (17,4%) недіючого моніторингового обладнання.

**Таблиця 2.1.** Табел ь оснащеності медичною технікою та засобами медичного призначення відділень інтенсивної терапії новонароджених в рододопоміжних закладах (пологових будинках, центрах охорони здоров'я матері та дитини, перинатальних центрах)

№	Найменування	Кількість одиниць	
		<i>Заклад II рівня (міський пологовий будинок; відділення ІТ на 6 ліжок)*</i>	<i>Заклад III рівня (обласний пологовий будинок, центр охорони здоров'я матері та дитини, перинатальний центр; відділення ІТ на 12 ліжок)*</i>
1	Апарат ШВЛ високого класу (для новонароджених вагою від 500 г) **	4	8
2	Апарат ШВЛ високочастотний осциляторного типу	1	1
3	Апарат ШВЛ середнього класу (для новонароджених вагою від 500 г) **	2	4
4	Апарат для неінвазивної вентиляції легенів новонароджених з комплектом масок	1	2
5	Компресорна станція для забезпечення роботи дихальної апаратури	1	1
6	Апарат ШВЛ портативний транспортний з автономним живленням (для новонароджених)	1	1
7	Апарат для СРАР-терапії	3	6
8	Столи з підігрівом для реанімації новонароджених	1 стіл на кожний пологовий зал	1 стіл на кожний пологовий зал

**Продовження таблиці 2.1**

№	Найменування	Кількість одиниць	
		<i>Заклад II рівня (міський пологовий будинок; відділення IT на 6 ліжок)*</i>	<i>Заклад III рівня (обласний пологовий будинок, центр охорони здоров'я матері та дитини, перинатальний центр; відділення IT на 12 ліжок)*</i>
9	Інкубатор-трансформер (закритий + відкритий)	2	4
10	Інкубатор закритого типу для інтенсивної терапії глибоконе-дошених	3	6
11	Інкубатор з автономним живленням для транспортування новонароджених в умовах лікувального рододопоміжного закладу	1	2
12	Відкрита реанімаційна система для виходжування новонароджених	3	6
13	Ліжко для новонароджених з матрацом, що підігрівається (типу «Гніздо»)	2	4
14	Монітор поліфункціональний (АД, ЧСС, ЧД, ЕКГ, SpO <sub>2</sub> , t) з комплектами відповідних манжеток і датчиків для моніторингу стану новонароджених	6	12
15	Пульсоксиметр з комплектом датчиків (для новонароджених)	3	6
16	Пульсоксиметр з капнографом і комплектом датчиків (для новонароджених)	3	6
17	Апарат для вимірювання артеріального тиску з комплектами одноразових манжеток	2	4
18	Дозатор лікувальних речовин (2-шприцевий насос)	12	24
19	Дозатор лікувальних речовин (інфузійний волюметричний насос)	6	12
20	Стойка електрифікована пересувна (для приладів)	6	12
21	Апарат для краніоцеребральної гіпотермії	1	1

Продовження таблиці 2.1

№	Найменування	Кількість одиниць	
		<i>Заклад II рівня (міський пологовий будинок; відділення ІТ на 6 ліжок)*</i>	<i>Заклад III рівня (обласний пологовий будинок, центр охорони здоров'я матері та дитини, перинатальний центр; відділення ІТ на 12 ліжок)*</i>
22	Лампа для фототерапії (опромінення зверху)	2	4
23	Лампа для фототерапії (опромінення знизу)	2	4
24	Обігрівач для немовляти (водяний матрац з електронним блоком керування температурою)	2	4
25	Електровідсмоктувач	6	12
26	Електровідсмоктувач портативний з автономним живленням	1	1
27	Апарат УЗД цифровий з кольоровим доплером і набором датчиків для обстеження внутрішніх органів, судин мозку та Ехо-КС	1	1
28	Електрокардіограф портативний (для новонароджених)	1	2
29	Апарат для аудіомоніторингу стану новонароджених	1	1
30	Апарат для постійного електроенцефалографічного моніторингу	1	1
31	Білірубінметр транскутанний	1	2
32	Апарат рентгенівський пересувний	1	1
33	Стійка пересувна для вертикальних рентгенівських знімків	1	1
34	Негатоскоп	1	1
35	Ваги електронні (для новонароджених)	3	6
36	Глюкометр	2	2
37	Електронний термометр	1 на кожний пологовий зал та кожну палату ІТ	1 на кожний пологовий зал та кожну палату ІТ

**Продовження таблиці 2.1**

№	Найменування	Кількість одиниць	
		<i>Заклад II рівня (міський пологовий будинок; відділення ІТ на 6 ліжок)*</i>	<i>Заклад III рівня (обласний пологовий будинок, центр охорони здоров'я матері та дитини, перинатальний центр; відділення ІТ на 12 ліжок)*</i>
38	Гойдалка з декількома режимами коливань та декількома варіантами музичного супроводу	1	2
39	Інгалятор ультразвуковий	3	6
40	Настінний дозатор кисню зі зволоженням та підігрівом	6	12
41	Палатка киснева	2	4
42	Камера низькотемпературна (для заморожування материнського молока)	1	1
43	Крісло для матері	6	12
44	Світильник (лампа) безтіньовий пересувний	1	1
45	Ларингоскоп з набором клинків (для новонароджених)	3	4
46	Ростомір дитячий	1	1
47	Стетофонендоскоп	6	12
48	Столик сповивальний	2	4
49	Реанімаційна валіза-укладка	1 на кожную палату	1 на кожную палату
50	Набір для проведення первинної реанімації новонароджених	1 на кожную пологову кімнату (пологовий зал)	1 на кожную пологову кімнату (пологовий зал)
51	Столик маніпуляційний пересувний	5	10
52	Стерилізатор сухожаровий	2	2
53	Стерилізатор ультразвуковий	1	2
54	Автоматичний гематологічний аналізатор	1	1
55	Газоаналізатор високого класу з можливістю визначення у крові вмісту електролітів, глюкози та лактату	1	1
56	Електролітний аналізатор	1	1

## Продовження таблиці 2.1

№	Найменування	Кількість одиниць	
		Заклад II рівня (міський пологовий будинок; відділення ІТ на 6 ліжок)*	Заклад III рівня (обласний пологовий будинок, центр охоро- ни здоров'я матері та дитини, перинатальний центр; відділення ІТ на 12 ліжок)*
57	Біохімічний аналізатор (напів-автоматичний)	1	1
58	Коагулометр (напівавтоматичний)	1	1
59	Осмометр	1	1
60	Мікроскоп	1	2
61	Термостат	1	2
62	Центрифуга	1	1
63	Аквадистилятор	1	1
64	Одноразові комплекти для діагностичних та лікувальних маніпуляцій: <ul style="list-style-type: none"> <li>• набори для катетеризації центральних судин;</li> <li>• набори для проведення спинномозкової пункції;</li> <li>• набори для дренивання плевральної порожнини;</li> <li>• системи для активної аспірації порожнин;</li> <li>• манжети для вимірювання АТ;</li> <li>• мішки для проведення респіраторної терапії;</li> <li>• носові канюлі для проведення неінвазивної вентиляції легень та CPAP;</li> <li>• інтубаційні трубки, провідники, лицеві маски, ларингеальні маски, зонди, катетери (сечові, аспіраційні), внутрішньовенні канюлі, носові кисневі канюлі</li> </ul>	Потреба визначається індивідуально для кожного лікувального закладу за обсягом роботи за попередні роки	

## Примітки:

\* Для відділень ІТ новонароджених з кількістю ліжок, що відрізняється від вказаної у таблиці, розрахунок необхідності та кількості одиниць обладнання проводити за нормативами, передбаченими для відповідного рівня закладів (II або III), але з коефіцієнтом, що відповідає фактичній кількості ліжок (за винятком обладнання, передбаченого в одному екземплярі, яке залишати без змін).

\*\* При розв'язанні питань про віднесення конкретних моделей дихальної апаратури до високого чи середнього класу складати техніко-економічне обґрунтування.

Аналіз оснащення відділень інтенсивної терапії новонароджених дитячих лікарень, акушерських стаціонарів та лікарень загального профілю в Україні

**Таблиця 2.2.** Табель оснащення медичною технікою та засобами медичного призначення відділень інтенсивної терапії новонароджених в дитячих лікарнях

№	Найменування	Кількість одиниць	
		Дитяча лікарня II рівня (відділення на 6 ліжок)*	Дитяча лікарня III рівня (відділення на 12 ліжок)*
1	Апарат ШВЛ високого класу з графічним моніторингом (для новонароджених вагою від 500 г)	5	10
2	Апарат ШВЛ височастотний осциляторного типу	1	2
3	Апарат для неінвазивної вентиляції легенів новонароджених з комплектом масок	2	4
4	Апарат ШВЛ портативний транспортний з автономним живленням (для новонароджених)	1	1
5	Компресорна станція для забезпечення роботи дихальної апаратури	1	1
6	Апарат для CPAP-терапії	2	4
7	Інкубатор-трансформер (закритий + відкритий)	2	4
8	Інкубатор закритого типу для інтенсивної терапії глибоконедоношених	3	6
9	Інкубатор з автономним живленням для транспортування новонароджених	1	1
10	Відкрита реанімаційна система для виходжування новонароджених	4	8
11	Монітор поліфункціональний (АД, ЧСС, ЧД, ЕКГ, SpO <sub>2</sub> , t) з комплектами відповідних манжеток та датчиків (для новонароджених)	6	12
12	Пульсоксиметр з комплектом датчиків для новонароджених	3	6
13	Пульсоксиметр з капнографом з комплектом датчиків (для новонароджених)	3	6
14	Апарат для вимірювання артеріального тиску з комплектами одноразових манжеток	2	4
15	Дозатор лікувальних речовин (2-шприцевий насос)	12	24

## Продовження таблиці 2.2

№	Найменування	Кількість одиниць	
		Дитяча лікарня II рівня (відділення на 6 ліжок)*	Дитяча лікарня III рівня (відділення на 12 ліжок)*
16	Дозатор лікувальних речовин (інфузійний волюметричний насос)	6	12
17	Стійка електрифікована пересувна для приладів	6	12
18	Апарат для краніоцеребральної гіпотермії	1	1
19	Лампа для фототерапії (опромінення зверху)	2	4
20	Лампа для фототерапії (опромінення знизу)	2	4
21	Обігрівач немовляти (водяний матрац з електронним блоком керування температурою)	2	4
22	Електровідсмоктувач	6	12
23	Електровідсмоктувач портативний з автономним живленням	1	1
24	Апарат УЗД цифровий з кольоровим доплером і набором датчиків для обстеження внутрішніх органів, судин мозку та Ехо-КС	1	1
25	Електрокардіограф портативний (для новонароджених)	1	2
26	Апарат для аудіомоніторингу стану новонароджених	1	1
27	Апарат для постійного електроенцефалографічного моніторингу	1	2
28	Білірубінометр транскутанний	1	1
29	Апарат рентгенівський пересувний	1	1
30	Стійка пересувна для вертикальних рентгенівських знімків	1	1
31	Негатоскоп	1	1
32	Ваги електронні для новонароджених	3	6
33	Глюкометр	2	2
34	Гойдалка з декількома режимами коливань та декількома варіантами музичного супроводу	1	2
35	Інгалятор ультразвуковий	3	6



**Продовження таблиці 2.2**

№	Найменування	Кількість одиниць	
		Дитяча лікарня II рівня (відділення на 6 ліжок)*	Дитяча лікарня III рівня (відділення на 12 ліжок)*
36	Настінний дозатор кисню зі зволоженням та підігрівом	6	12
37	Палатка киснева	2	4
38	Камера низькотемпературна (для заморожування материнського молока)	1	1
39	Крісло для матері	6	12
40	Світильник (лампа) безтіньовий пересувний	1	1
41	Ларингоскоп з набором клинків (для новонароджених)	3	4
42	Ростомір дитячий	1	1
43	Стетофонендоскоп	6	12
44	Столик сповивальний	2	4
45	Реанімаційна валіза-укладка	1	2
46	Столик маніпуляційний пересувний	5	10
47	Стерилізатор сухожаровий	2	2
48	Стерилізатор ультразвуковий	1	2
49	Автоматичний гематологічний аналізатор	1	1
50	Газоаналізатор високого класу з можливістю визначення у крові вмісту електролітів, глюкози та лактату	1	1
51	Електролітний аналізатор	1	1
52	Біохімічний аналізатор (напівавтоматичний)	1	1
53	Коагулометр (напівавтоматичний)	1	1
54	Осмометр	1	1
55	Мікроскоп	1	2
56	Термостат	1	2
57	Центрифуга	1	1
58	Аквадистиллятор	1	1

## Продовження таблиці 2.2

№	Найменування	Кількість одиниць	
		Дитяча лікарня II рівня (відділення на 6 ліжок)*	Дитяча лікарня III рівня (відділення на 12 ліжок)*
59	<p>Одноразові комплекти для діагностичних та лікувальних маніпуляцій:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• набори для катетеризації центральних судин;</li> <li>• набори для проведення спинномозкової пункції;</li> <li>• набори для дренування плевральної порожнини;</li> <li>• системи для активної аспірації порожнин;</li> <li>• манжети для вимірювання АТ;</li> <li>• мішки для проведення респіраторної терапії;</li> <li>• носові канюлі для проведення неінвазивної вентиляції легень та СРАР-терапії;</li> <li>• інтубаційні трубки, провідники, лицеві маски, ларингеальні маски, зонди, катетери (сечові, аспіраційні), внутрішньовенні канюлі, носові кисневі канюлі</li> </ul>	Потреба визначається індивідуально для кожного лікувального закладу за обсягом роботи за попередні роки	

Таблиця 2.3. Оснащення неонатальної бригади інтенсивної терапії

	Найменування	Кількість
1	Апарат ШВЛ портативний транспортний з автономним живленням (для новонароджених)	1
2	Інкубатор з автономним живленням для транспортування новонароджених	1
3	Пульсоксиметр з автономним живленням	1
4	Електротометр з автономним живленням	1
5	Шприцевий дозатор з автономним живленням	1
6	Електровідсмоктувач портативний з автономним живленням	1
7	Реанімаційна валіза-укладка	1

Примітка:

\* Для відділень ІТ новонароджених з кількістю ліжок, що відрізняється від вказаної в таблиці, розрахунок обладнання проводити за нормативами, передбаченими для відповідного рівня лікарні (II або III), але з коефіцієнтом, що відповідає фактичній кількості ліжок (за винятком обладнання, передбаченого в одному екземплярі, яке залишати без змін).

## Розділ 3

# Експериментальні дослідження

### 3.1. Морфологічні та імуногістохімічні зміни у нейронах стовбура головного мозку щурів при застосуванні експериментальної моделі гіпоксії

Останнім часом з'являється все більше праць, у яких проаналізовано роль порушень клітинного енергообміну (енергетики) в генезі найрізноманітніших патологічних змін [499–503] як в органах та системах, так і в окремих клітинах. Це грандіозний комплекс складних та дуже тонко організованих реакцій, які забезпечують фактично всі сторони функціонування живої матерії [504].

Ключовим ланцюгом цього комплексу є мітохондрії – органели загального призначення, які виконують життєво важливі для кожної клітини функції: окислення органічних молекул з синтезом АТФ, регуляцію апоптозу, утворення стероїдів, внутрішньоклітинний розподіл кальцію і, можливо, інші дії [506].

У зв'язку з необхідністю активації енергетичних, репаративних процесів у ЦНС новонародженого, особливо при тяжких гіпоксичних ураженнях, виникла необхідність у експериментальних дослідженнях, спрямованих на вивчення енергообміну та засобів активації енергетичних, репаративних процесів у ЦНС шляхом аналізу морфофункціональних змін у нейронах щурів в умовах гіпоксії [507–509].

При порушенні когнітивних та асоціативних функцій в умовах церебральної патології виражені структурні зміни тканини мозку, які відбуваються через пригнічення процесів біоенергетики, глутаматної ексайтотоксичності, гіперпродукування токсичних форм кисню, зниження активності антиоксидантних систем, що в результаті призводить до розвитку апоптозу [510–513].

Оскільки апоптоз відіграє вагомую роль у морфогенезі клітини, зокрема нейронів, перспективним напрямом є пошук препаратів, які впливали б на апоптоз та експресію генів раннього реагування. Тому нашу увагу привернули препарати нейропротекторної дії, зокрема Цереброкурин<sup>®</sup>. Цей нейропептид вільно проникає через гематоенцефалічний бар'єр і здійснює багатофакторну дію на ЦНС, що супроводжується високою ефективністю та вираженою спрямованістю дії при дуже малій його концентрації в організмі [514].

Експериментальними дослідженнями доведено, що своєчасне фармакологічне втручання в каскад спричинених гіпоксією процесів у ряді випадків може попередити ушкодження клітин нервової тканини, обмежити вогнище ураження та поліпшити неврологічний результат [515–521]. І тут використання Ліпіну<sup>®</sup> – препарату природного походження з ліпосомальною дією – в комплексі терапевтичних заходів у ранньому неонатальному періоді після перенесеної асфіксії у новонароджених має свої переваги над стандартними схемами лікування [522–525].

Саме тому нами були проведені експериментальні дослідження морфологічних та імуногістохімічних особливостей нейронів стовбура головного мозку щурів в умовах застосування експериментальної моделі гіпоксії та препаратів нейропротекторної і метаболічної дії.

## **3.2. Загальний дизайн та план-опис експериментальної частини дослідження**

У ході експериментального дослідження вивчалися морфологічні й імуногістохімічні особливості структури мозку щуренят в умовах застосування експериментальної моделі гіпоксії та при використанні Цереброкурину<sup>®</sup> і Ліпіну<sup>®</sup>, а також при їх комбінуванні.

Для дослідження морфофункціонального стану мітохондрій нейронів стовбура мозку щуренят було відтворено експериментальну

модель гіпоксії за методикою, адаптованою у відділі вивчення гіпоксичних станів Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України [496].

Помірну гіпоксію викликали шляхом розміщення щурів-самиць із 15–17-го дня вагітності щоденно до положів на дві години в герметичну камеру з постійним надходженням газової суміші, яка містила 12% кисню в азоті: газовий потік створювали за допомогою модифікованого повітряного насоса Atman (США). Поглинання вуглекислого газу передбачалося завдяки розміщенню там натронного вапна. Тяжку гіпоксію створювали відповідно із застосуванням суміші  $O_2 + N_2$ , яка містила 7% кисню, та перебуванням тварин у камерах із 12-годинним режимом освітлення (з 8-ї по 20-ту годину – світло, з 20-ї по 8-ту – темрява).

Для мікроскопічного дослідження стану нейронів брали ідентичні шматочки тканини стовбура мозку щуренят, які перенесли гіпоксію. Апоптоз у нейронах стовбура головного мозку щурів в умовах штучно створеної гіпоксії вивчали за допомогою імуногістохімічного метода визначення експресії генів CD95 APO-1/Fas та Bcl-2.

Відразу після забору частину біопсійного матеріалу (зі стовбура мозку щуренят) фіксували у 10-відсотковому розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у спиртах і заливали в парафінові блоки. Фарбування зрізів проводилося гематоксилін-еозином та пікрофуксином за методом Ван-Гізона. Мікроскопічні дослідження здійснювали за допомогою світлооптичного мікроскопа Olympus BH-2 (Японія).

Протокол забарвлення був таким: депарафінізація шматочків тканини на скло, блокування ендогенної пероксидази 3-відсотковим розчином перексиду водню, оброблення предметного скла водою, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1-відсоткового бичачого сироваткового антигена (BSA), промивання у фосфатному буфері рН 7,4 (PBS), оброблення зрізів у цитратному буфері рН 6,0 в мікрохвильовій печі, промивання в PBS-буфері, внесення первинних антитіл до антигена bcl-2 (фірма DAKO, Данія) на одну годину, потім промивання в PBS-буфері і внесення вторинних антитіл на 30 хв, промивання в PBS-буфері, внесення двох крапель комплексу стрептавідин-пероксидази та інкубація протягом 30 хв, промивання і внесення АЕС-хромоген-розчину – інкубація від 5 до 20 хв до появи коричнево-червоного забарвлення з подальшим дофарбовуванням гематоксиліном Майєра.

Інтенсивність реакції оцінювали за напівкількісним методом у балах, від 0 до 3:

- 0 балів – немає забарвлення;
- 1 бал – забарвлення слабке;
- 2 бали – помірне;
- 3 бали – виразне.

Кількісне оцінювання експресії генів CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 в структурі мозку щуренят на декількох ділянках, які в сумі становили не менше 300 клітин, проводили шляхом підрахування числа нейроцитів із позитивно забарвленою цитоплазмою та виражали у відсотковому еквіваленті за формулою:

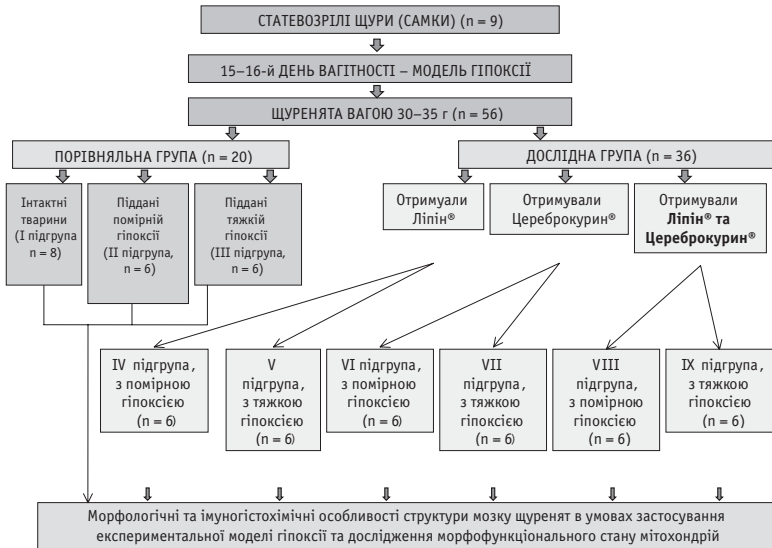
$$\frac{\text{Кількість позитивно забарвлених клітин} \times 100\%}{300}$$

Дослідження проводили на 9 щурах (самцях) та народжених ними 56 щуренятах місячного віку вагою 30–35 г. Тварин розділили на порівняльну та дослідну групи. Порівняльну ( $n = 20$ ) – ще на 3 підгрупи. До I підгрупи увійшли інтактні тварини ( $n = 8$ ), до II – щуренята, піддані впливу помірної гіпоксії ( $n = 6$ ), до III ( $n = 6$ ) – ті, що перебували під дією тяжкої гіпоксії. У дослідній групі було сформовано такі підгрупи: щуренята, які отримували Ліпін® і перебували під дією помірної гіпоксії (IV підгрупа) та тяжкої гіпоксії (V); щуренята, які отримували Цереброкурин® і перебували у стані помірної гіпоксії (VI) та тяжкої гіпоксії (VII); щуренята, які отримували Ліпін® та Цереброкурин®, за умови помірної гіпоксії (VIII) та тяжкої гіпоксії (IX). У кожній підгрупі було по 6 тварин. Зазначені препарати щуренята отримували у місячному віці, Цереброкурин® – тричі з інтервалом в 1 день внутрішньом'язево по 0,001 мл на тварину, Ліпін® – щоденно протягом 5 днів внутрішньовенно по 2,5 мг на 100 г маси тіла. Методику дослідження представлено на рисунку 3.1.

Для дослідження ультраструктури та функціонального стану мітохондрій нейроцитів стовбура мозку у щуренят було відтворено експериментальну модель гіпоксії за вищевказаною методикою.

Для електронно-мікроскопічного дослідження ультраструктури та функціонального стану мітохондрій нейроцитів брали ідентичні шматочки тканини стовбура мозку інтактних щуренят і тих, яких було піддано гіпоксії. Матеріал для дослідження готували за загальноприйнятими методиками [498]. Застосовували подвійну фіксацію за допомогою глютаральдегіду та OsO<sub>4</sub> (ангідрид осмію) зневодню-

## Експериментальні дослідження



**Рисунок 3.1. Методика проведення експериментальної частини дослідження стану щуренят, які отримували Ліпін<sup>®</sup>, Цереброкурин<sup>®</sup> та Цереброкурин<sup>®</sup> + Ліпін<sup>®</sup>**

вання у спиртах зростаючої концентрації з подальшим заливанням в епон. Ультратонкі зрізи товщиною 40–60 нм контрастували уранілацетатом та цитратом свинцю і продивлялися за допомогою електронних мікроскопів JEM 100 CX (Японія) та ПЕМ-125К (Україна).

Процеси, які вивчались, ідентифікували за допомогою програми UTHSCSAImageTool-Version-3.0 (Texas, США) на основі підрахунку кількості мітохондрій, визначення відсотка пошкоджених мітохондрій та їх діаметра. За морфометричною методикою визначали загальну площу поверхонь мітохондрій, пов'язану з енергетичною здатністю органел [499].

Цю величину знаходили за формулою:

$$S_{i_{tot}} = S_{vi} \times V,$$

де  $S_{vi}$  – площа поверхонь мітохондрій на зрізі;  
 $V$  – об'єм.

### **3.3. Морфологічні зміни у нейронах стовбура головного мозку щурів в умовах застосування експериментальної моделі гіпоксії та нейропротекторної і метаболічної корекції**

В результаті обстежень стовбура мозку інтактних тварин гістологічно було виявлено незмінену структуру судин із збереженням епітеліальної вистилки (рис. 3.2).

У тварин, що перенесли помірну гіпоксію, спостерігався перивентрикулярний та перицелюлярний набряк тканин стовбура мозку (рис. 3.3, 3.4).

У стовбурі мозку щуренят, які перенесли тяжку гіпоксію (III підгрупа), також було виявлено перицелюлярний набряк (рис. 3.5).

Крім того, в тканинах стовбура мозку цих тварин спостерігалися різні фази апоптозу й апонекрозу та спонгіозні вогнища. В частині нейронів – набухання аксонів та наявність дендритів, які простежуються на великому проміжку (рис. 3.6).

При тяжкій гіпоксії в тканинах стовбура мозку тварин експериментальної групи можна було спостерігати вогнища некрозу, тоді як у щуренят з помірною гіпоксією таких змін не було виявлено (рис. 3.7).

У тварин IV підгрупи, яких було піддано помірній гіпоксії і які отримували Ліпін<sup>®</sup>, порівняно зі щуренятами II та III підгруп, набряк нейронів у стовбурі мозку був меншим (рис. 3.8), а також можна було спостерігати нерівномірне покращення їх структури (рис. 3.9).

Водночас у тварин, які зазнали впливу тяжкої гіпоксії та отримували Ліпін<sup>®</sup>, перивентрикулярний набряк залишався і спостерігалось повнокров'я судин, тобто значного ефекту від дії препарату не було отримано.

У щуренят, які перенесли помірну гіпоксію та отримували Цереброкурин<sup>®</sup>, морфологічне дослідження показало відсутність набряку аксонів та значно менший перицелюлярний набряк порівняно з тваринами із помірною гіпоксією, які не отримували цей препарат (рис. 3.10).

Також у піддослідних тварин покращився стан нейронів за рахунок зменшення набряку клітин (рис. 3.11).



У тварин VII підгрупи, які зазнали впливу тяжкої гіпоксії та отримували Цереброкурин<sup>®</sup>, було виявлено спонгіозний набряк нейронів (рис. 3.12). Тобто введення Цереброкуруину<sup>®</sup> піддослідним тваринам із тяжкою гіпоксією не сприяло покращенню стану астроцитів стовбура головного мозку.

У тварин, які зазнали дії помірної гіпоксії та отримували Цереброкурин<sup>®</sup> + Ліпін<sup>®</sup>, було констатовано відсутність периваскулярного набряку на тлі не порушеної архітекτονіки тканини стовбура головного мозку та відсутності в ній дистрофічних змін.

У щурів IX підгрупи з тяжкою гіпоксією, які отримували Цереброкурин<sup>®</sup> + Ліпін<sup>®</sup>, у стовбурі мозку було виявлено спондильозний і невральний набряк та набухання капілярів. Але вираженість цих змін була значно меншою, ніж у тварин III підгрупи.

У щуренят VI та VIII підгруп нами було констатовано відсутність вогнищ некрозу, менший перичелюлярний та спондильозний набряк і набряк нейронів, ніж у щуренят II групи. Отриманий результат може свідчити про відновлення структури нейронів та нейроглії стовбура мозку щуренят, які отримували вищезазначені препарати.

### **3.4. Імуногістохімічний метод визначення експресії генів CD95 APO-1/Fas і Bcl-2 у нейронах стовбура головного мозку щурів в умовах застосування експериментальної моделі гіпоксії та нейропротекторної і метаболічної корекції**

Особливості експресії маркерів апоптозу генів CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 у нейронах щуренят при застосуванні експериментальної моделі гіпоксії зазначено в таблиці 3.1.

При імуногістохімічному вивченні експресії генів CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 у нейронах стовбура мозку інтактних щуренят інтенсивність реакції в цитоплазмі, оцінювана нами напівкількісним методом, становила 2–3 бали (рис. 3.13, 3.14).

Отримані результати засвідчили значно вищий рівень експресії генів CD95 APO-1/Fas при помірній гіпоксії, ніж у тварин з тяжкою гіпоксією (відповідно  $14,2 \pm 0,4\%$  та  $6,2 \pm 0,24\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Разом з тим рівень експресії Bcl-2 у тварин II підгрупи був набагато нижчим, ніж у щуренят III підгрупи (відповідно  $4,6 \pm 0,1\%$  та  $14,4 \pm 0,4\%$ ,  $p < 0,05$ ). У цих випадках інтенсивність імуногістохімічної реакції в цитоплазмі становила 2–3 бали (рис. 3.15, 3.16).

**Таблиця 3.1. Особливості експресії маркерів апоптозу генів CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 у нейронах щуренят при застосуванні експериментальної моделі гіпоксії**

Піддослідні групи	CD95 APO-1/Fas, %	Bcl-2, %
I підгрупа – інтактні тварини (n = 8)	$10,3 \pm 0,3$	$8,9 \pm 0,3$
II підгрупа – тварини, піддані помірній гіпоксії (n = 6)	$14,2 \pm 0,4^*$	$4,6 \pm 0,1^*$
III підгрупа – з тяжкою гіпоксією (n = 6)	$6,2 \pm 0,2^*$	$14,4 \pm 0,4^*$
IV підгрупа – з помірною гіпоксією, отримували Ліпін® (n = 6)	$12,8 \pm 0,4$	$10,9 \pm 0,3^{**}$
V підгрупа – з тяжкою гіпоксією, отримували Ліпін® (n = 6)	$7,1 \pm 0,2^*$	$14,3 \pm 0,4^*$
VI підгрупа – з помірною гіпоксією, отримували Цереброкурин® (n = 6)	$11,2 \pm 0,3^{**}$	$9,4 \pm 0,3^{**}$
VII підгрупа – з тяжкою гіпоксією, отримували Цереброкурин® (n = 6)	$8,1 \pm 0,2^{***}$	$15,9 \pm 0,5^*$
VIII підгрупа – з помірною гіпоксією, отримували Цереброкурин® + Ліпін® (n = 6)	$11,9 \pm 0,3^{**}$	$9,6 \pm 0,3^{**}$
IX підгрупа – з тяжкою гіпоксією, отримували Цереброкурин® + Ліпін® (n = 6)	$9,2 \pm 0,3^{***}$	$16,1 \pm 0,5^*$

Примітки:

\*  $p < 0,05$  відносно показників у щурів I підгрупи;

\*\*  $p < 0,05$  відносно показників у щурів II підгрупи;

\*\*\*  $p < 0,05$  відносно показників у щурів III підгрупи.

У щуренят з помірною гіпоксією при застосуванні Ліпіну® експресія антиапоптотичного гена Bcl-2 дорівнювала  $10,9 \pm 0,3\%$ , а у тварин, які не отримували цей препарат, рівень експресії становив  $4,6 \pm 0,1\%$  ( $p < 0,05$ ). Треба зазначити, що рівень експресії гена Bcl-2 у тварин, які отримували Ліпін®, майже наблизився до показника у інтактних тварин і достовірно від нього не відрізнявся. Що стосується рівня експресії гена CD95 APO-1/Fas, то у тварин, яким вводили Ліпін®, він не

був достовірно нижчим, ніж у тварин, яких було піддано впливу помірної гіпоксії без застосування цього препарату ( $12,8 \pm 0,4\%$  проти  $14,2 \pm 0,4\%$ ,  $p > 0,05$ ) і достовірно не відрізнявся від показника в інтактних тварин ( $10,3 \pm 0,3\%$ ,  $p > 0,05$ ). Тоді як у тварин з помірною гіпоксією рівень CD95 APO-1/Fas є достовірно більшим, ніж у інтактних тварин ( $14,2 \pm 0,4\%$  проти  $10,3 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Тобто застосування Ліпіну® сприяє вирівнюванню активності експресії індуктора апоптозу CD95 APO-1/Fas та інгібітора Bcl-2 (рис. 3.17) і їх наближенню до показників у інтактних тварин (рис. 3.18).

У тварин із тяжкою гіпоксією при застосуванні Ліпіну® подібних змін не спостерігалось. Тобто зберігалась висока активність експресії Bcl-2, яка майже не змінилась та за рівнем не відрізнялась від експресії цього гена у тварин III підгрупи (відповідно,  $14,3 \pm 0,4\%$  проти  $14,4 \pm 0,4\%$ ) і водночас була значно вищою, ніж у інтактних тварин ( $14,3 \pm 0,4\%$  проти  $8,9 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,05$ ). Рівень експресії CD95 APO-1/Fas у тварин із тяжкою гіпоксією мав тенденцію тільки до його збільшення при застосуванні Ліпіну®. Так, у тварин, які отримували Ліпін®, рівень експресії CD95 APO-1/Fas становив  $7,1 \pm 0,2\%$ , у тварин III підгрупи –  $6,2 \pm 0,2\%$  ( $p > 0,05$ ), а в інтактних тварин –  $10,3 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,05$ ). Тобто навіть при застосуванні Ліпіну® у тварин із тяжкою гіпоксією спостерігається висока експресія інгібітора апоптозу Bcl-2

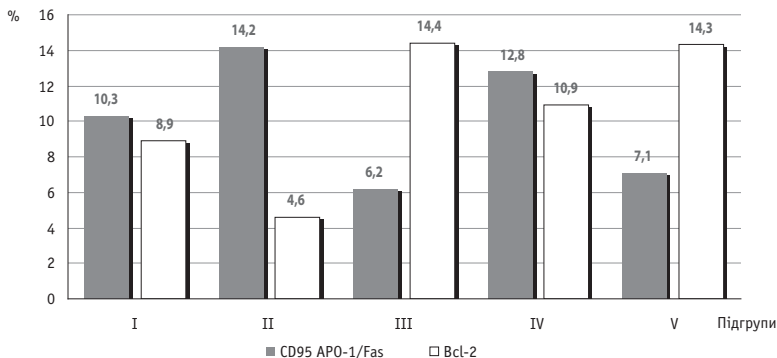


Рисунок 3.18. Показники CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 у тварин порівняльної групи та при застосуванні Ліпіну®

та низька експресія індуктора апоптозу CD95 APO-1/Fas. (рис. 3.19). Ці дані дають змогу констатувати, що застосування Ліпіну® при тяжкій гіпоксії у щурів не впливає на процеси апоптозу.

У щуренят з помірною гіпоксією, яким давали Цереброкурин®, констатовано істотно нижчий рівень експресії CD95 APO-1/Fas, ніж у тварин II підгрупи (відповідно  $11,2 \pm 0,3\%$  та  $14,2 \pm 0,4\%$ ,  $p < 0,05$ ). Разом з цим спостерігався значно вищий рівень експресії гена Bcl-2 –  $9,4 \pm 0,3\%$  проти  $4,6 \pm 0,1\%$  у тварин II підгрупи ( $p < 0,05$ ). Варто зауважити, що як рівень експресії CD95 APO-1/Fas, так і рівень експресії Bcl-2 при застосуванні Цереброкуруину® наблизився до рівня експресії вищеназаних генів у інтактних тварин ( $p > 0,05$ ). На нашу думку, отримані результати дають підставу припустити, що з введенням Цереброкуруину® тваринам із помірною гіпоксією оптимізуються процеси апоптозу в нейронах стовбура мозку.

Ген кодування антиапоптичного протеїну Bcl-2 (рис. 3.20) у тварин із тяжкою гіпоксією при застосуванні Цереброкуруину® зберігався на тому ж рівні, що й у тварин з тяжкою гіпоксією, яким не вводили Цереброкуруин® (відповідно,  $15,9 \pm 0,5\%$  та  $14,4 \pm 0,4\%$ ) та був удвічі вищим, ніж у інтактних тварин (відповідно,  $15,9 \pm 0,5\%$  та  $8,9 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,05$ ). Експресія CD95 APO-1/Fas зберігалась на низькому рівні, як і у тварин, яким не давали Цереброкуруин®, але наблизилася до показників інтактної групи (відповідно,  $8,1 \pm 0,2\%$  та  $10,3 \pm 0,3\%$ ) (рис. 3.21).

Тобто застосування Цереброкуруину® не змінює співвідношення активності експресії генів різноспрямованої дії у тварин із тяжкою гіпоксією.

На нашу думку, отримані дані свідчать про те, що введення Цереброкуруину® щуренятм із тяжкою гіпоксією суттєво не впливає на процеси апоптозу у нейронах стовбура мозку, тому що в них переважають незворотні структурні зміни.

При комбінуванні Цереброкуруину® з Ліпіном® (VIII підгрупа) у експериментальних дослідженнях із щуренятми з помірною гіпоксією було виявлено значно менший рівень експресії CD95 APO-1/Fas, ніж у тварин II підгрупи (відповідно,  $11,9 \pm 0,3\%$  та  $14,2 \pm 0,4\%$ ,  $p < 0,05$ ). Разом із цим констатовано більший рівень Bcl-2 у тварин VIII підгрупи, ніж у тварин II підгрупи (відповідно,  $9,6 \pm 0,3\%$  та  $24,6 \pm 0,1\%$ ,  $p < 0,05$ ). Водночас не виявлено розбіжностей в експресії генів CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 порівняно з активністю цього процесу в інтактних тварин (рис. 3.22).

У тварин з тяжкою гіпоксією, яким давали Цереброкуруин® з Ліпіном®, спостерігався значно вищий рівень експресії CD95 APO-1/Fas, ніж у тварин, які не отримували зазначені препарати (відповідно  $11,9 \pm 0,3\%$  та  $6,2 \pm 0,2\%$ ,  $p < 0,05$ ). Треба зауважити, що при застосуванні Цереброкуруину® з Ліпіном® у тварин із тяжкою гіпоксією рівень експресії CD95 APO-1/Fas наблизився до показників експресії у інтактних тварин (відповідно,  $11,2 \pm 0,3\%$  та  $10,3 \pm 0,3\%$ ,  $p > 0,05$ ) (рис. 3.23).

Що стосується рівня експресії гена Bcl-2, то нами не констатовано істотних розбіжностей в експресії цього гена у тварин з тяжкою гіпоксією, яким давали Цереброкуруин® з Ліпіном®, і тварин, які не отримували зазначені препарати. Варто зауважити, що цей показник у тварин IX підгрупи істотно відрізнявся від рівня експресії гена Bcl-2 у інтактних тварин (відповідно,  $16,1 \pm 0,5\%$  та  $8,9 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Як зазначено вище, при тяжкій гіпоксії в тканинах стовбура головного мозку тварин спостерігалися вогнища некрозу, яких не було виявлено у щуренят з помірною гіпоксією. Ці дані співпадають з даними імуногістохімічного аналізу, яким встановлено значно вищий рівень експресії гена Bcl-2 і набагато менший рівень експресії гена CD95 APO-1/Fas у тварин, що були піддані впливу тяжкої гіпоксії.

У тварин з помірною гіпоксією при застосуванні Ліпіну® спостерігався менший набряк нейронів та покращення їх стану, ніж у тварин, які не отримували цей препарат. Водночас у тварин IV під-

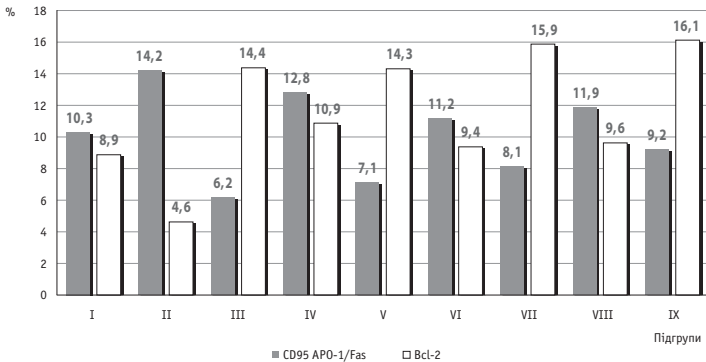


Рисунок 3.23. Показники CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 у тварин усіх піддослідних груп

групи при імуногістохімічному дослідженні спостерігався істотно вищий рівень експресії Bcl-2. Співвідношення рівнів експресії генів різноспрямованої дії було майже таким самим, як у інтактних тварин.

У підгрупі тварин, які були піддані впливу тяжкої гіпоксії та отримували Ліпін<sup>®</sup>, при морфологічному дослідженні було констатовано перивентрикулярний набряк та повнокров'я судин, тобто стан структур мозку залишався без змін. Також у цих тварин показники експресії CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 суттєво не відрізнялися від показників у тварин III підгрупи.

У щуренят із помірною гіпоксією при застосуванні Цереброкуру<sup>®</sup> було зафіксовано відсутність набряку аксонів і значне зменшення перицелюлярного набряку на відміну від щурів II підгрупи. Водночас показники експресії CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 у тварин VI групи не відрізнялись від таких показників у інтактних тварин (див. рис. 3.23).

### **3.5. Зміни у мембранах мітохондрій нейроцитів у щурів при застосуванні експериментальної моделі гіпоксії**

З метою вивчення активації енергетичних, репаративних процесів у ЦНС новонародженого, особливо при гіпоксичних ураженнях тяжкого ступеня, нами було проведено експериментальні дослідження, спрямовані на виявлення морфофункціональних змін у нейронах щурів, підданих впливу гіпоксії.

Як показало дослідження, у щуренят II та III підгруп збільшився діаметр мітохондрій, що може бути обумовлене двома основними чинниками: набуханням органел та змінами їх енергетичного стану [503]. Так, діаметр мітохондрій у тварин II та III підгруп був вірогідно більшим, ніж у тварин інтактною групи (табл. 3.2).

Багато фахівців зазначають, що таке збільшення, тобто набухання органел, може відбуватися як за рахунок зміни проникливості мітохондріальних мембран, так і у зв'язку з конформаційними (або іншими структурними) перебудовами, що призводить до відповідних змін у процесі енергетичного метаболізму, а саме до активації синтезу АТФ чи гліколізу [503, 527, 528]. При цьому треба вказати на таку особливість: у тварин II підгрупи збільшення максималь-

ного діаметра мітохондрій становило в середньому 70%, що можна трактувати як один із показників переходу органел у енергезований стан, а у щуренят III підгрупи досліджуваній параметр зростав більше ніж у 2 рази. Таке набухання вважають неминучим і тісно пов'язаним із розрушенням мітохондрій, тим більше що стрімко збільшувався діаметр поряд із вакуолізацією та деструкцією [529–531].

**Таблиця 3.2.** Кількісний склад мітохондрій, їх діаметр, площа поверхонь в одиниці об'єму нейроцитів щуренят та відсоток їх ураження при застосуванні експериментальної моделі гіпоксії

Піддослідні групи	Кількість мітохондрій од/мкм <sup>2</sup> (M+m)	Питома вага ушкоджених мітохондрій (%)	Діаметр мітохондрій – d, мкм	Площа поверхонь мітохондрій в одиниці об'єму – Si <sub>tot</sub> , мкм <sup>2</sup>
I підгрупа – інтактні тварини (n = 8)	14,5 ± 0,5	2,1	0,20 ± 0,02	3,9 ± 0,3
II підгрупа – з помірною гіпоксією (n = 6)	13,6 ± 0,8	6,4	0,34 ± 0,04*	4,8 ± 0,5*
III підгрупа – з тяжкою гіпоксією (n = 6)	8,0 ± 0,6*	17,0*	0,41 ± 0,02*	3,2 ± 0,2*

Примітка

\* p < 0,05 відносно показників у щурів I підгрупи.

Площі поверхонь мітохондрій також змінювались по-різному у різних підгрупах. Зокрема, у тварин з помірною гіпоксією (II підгрупа) цей показник був істотно більшим, ніж у щуренят інтактною підгрупи (4,8 ± 0,5 мкм<sup>2</sup> проти 3,9 ± 0,3 мкм<sup>2</sup>, p < 0,05), тоді як у тварин, підданих тяжкій гіпоксії (III підгрупа), – значно меншим (p < 0,05). Важливо зауважити, що в нейроцитах щуренят останньої підгрупи загальна кількість мітохондрій зменшується у 1,8 рази (див. табл. 3.1), а площа їх поверхонь – на 18%, тобто можна припустити, що, окрім зміни кількості органел, переважна їх більшість перебувала саме у

стані невідворотного набухання і не здатна була виконувати свої функції енергозабезпечення.

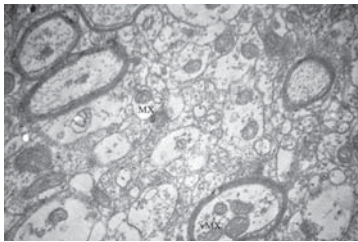
У тварин II підгрупи співвідношення кількості мітохондрій, їх діаметра та площі поверхонь мають більш оптимальний характер, а саме – помірне збільшення діаметрів за практично стабільної кількості.

Ми вважаємо, що зменшення загальної площі поверхонь мітохондрій в одиниці об'єму у щуренят III підгрупи може бути свідченням більш тяжких та невідворотних змін у структурі мітохондріального апарату нейронів і відповідно – порушення енергетичного метаболізму.

Дослідження показало, що у щуренят, підданих впливу тяжкої гіпоксії, кількість мітохондрій істотно зменшується порівняно з тваринами інтактної групи ( $8,0 \pm 0,6$  од/мкм<sup>2</sup> та  $14,5 \pm 0,5$  од/мкм<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). Разом з тим у щурів II підгрупи при електронній мікроскопії фіксується велика кількість везикулярних мітохондрій на тлі зруйнованих форм (рис. 3.24).

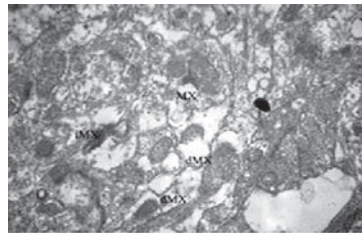
Наявність мітохондрій з тубуло-везикулярними кристами прийнято розцінювати як свідчення високої активності процесів синтезу в клітинах [532–534].

У щуренят III підгрупи констатована вірогідно більша кількість ушкоджених мітохондрій на стадії руйнування порівняно з тваринами II та інтактної підгруп, відповідно, 17,0% проти 6,4% у тварин другої підгрупи ( $p < 0,05$ ) та 2,1% у щуренят I підгрупи ( $p < 0,05$ ). При цьому в ушкоджених мітохондріях тварин III підгрупи спосте-



**Рисунок 3.24.** Везикулярні мітохондрії на тлі зруйнованих форм при помірній гіпоксії.

**MX** – мітохондрії, **vMX** – везикулярні форми мітохондрій. Зб. 6400



**Рисунок 3.25.** Стадії деструкції мітохондрій при тяжкій гіпоксії. **MX** – мітохондрії, **dMX** – деструкція мітохондрій, **iMX** – інкапсуляція мітохондрій. Зб. 8000



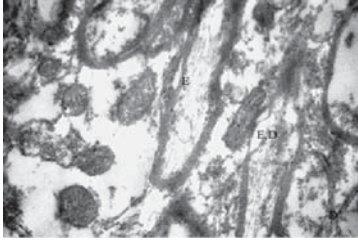
рігається деструкція та дисконкомплексація крист, руйнування внутрішньої або/та зовнішньої мітохондріальних мембран, часто в органелах збережена тільки оболонка завдяки гідролізу залишків мітохондрій, або місцями відбувається їх інкапсуляція (рис. 3.25). Остання стадія змін – один із можливих шляхів запуску апоптотичної програми в клітині.

Наше дослідження показало, що під дією гіпоксії у тварин відбувається мозаїчне руйнування мієліну, яке найбільше виражене при тяжкій гіпоксії і викликає деструкцію з елементами набряку (рис. 3.26).

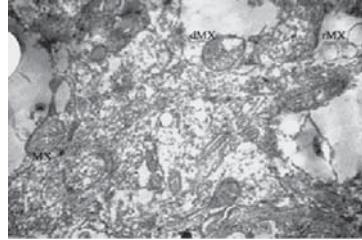
При електронно-мікроскопічних дослідженнях нами виявлено структурний дистрес мітохондрій у клітинах мозку щуренят III підгрупи: фактично за відсутності юних форм мітохондрій спостерігалися усі стадії розрушення мітохондрій – від набряку до повного розчинення, чим підтверджується невідворотність саме структурних змін досліджуваних органел (рис. 3.27).

### **3.6. Морфофункціональні зміни у мітохондріях нейронів стовбура головного мозку щурів при застосуванні експериментальної моделі гіпоксії та їх коригування за допомогою Цереброкуруину® і Ліпіну®**

Вагомою причиною інвалідності людини є органічна патологія ЦНС, при лікуванні якої медики зіштовхуються з величезною проблемою вибору адекватних медикаментозних та немедикаментозних втручань. Але, на жаль, комплексне лікування та реабілітація при зазначеній патології передбачають, зокрема, медикаментозну терапію, яка не має підґрунтя доказової медицини [535]. Сучасна медицина не завжди володіє чіткими та науково обґрунтованими даними, на основі яких можна було б визначити критерії для оптимального вибору лікувальних заходів щодо конкретного хворого. Тому в останнє десятиріччя велике зацікавлення у вчених та лікарів-практиків викликають нові напрями терапії, які дають змогу індивідуалізувати лікування та реабілітацію хворих з органічними ураженнями ЦНС. Особливо так званий метаболічний напрям, який базується на теоретичному і практич-



**Рисунок 3.26.** Мозаїчне руйнування мієліну при тяжкій гіпоксії. **Е** – набряк, **Д** – деструкція. Зб. 9600



**Рисунок 3.27.** Структурний дистрес мітохондрій нейроцитів при тяжкій гіпоксії. **MX** – мітохондрії, **dMX** – деструкція мітохондрій, **rMX** – розчинення мітохондрій. Зб. 6400

ному аналізі порушень в обмінних процесах на різних рівнях при виникненні ряду захворювань [536].

Зараз виділяють велику кількість захворювань, пов'язаних із недостатністю енергетичного продукування клітин. Це так звані мітохондріальні енцефалопатії, які можуть призводити до порушень нервово-психічного розвитку у дітей. При цих захворюваннях кількісні та якісні характеристики мітохондрій взаємообумовлені та взаємопов'язані, тобто наростання числа мітохондрій в організмі компенсує якісні порушення клітинного енергообміну. Тому ефективність лікування визначатиметься як збільшенням кількості мітохондрій в клітинах, так і стимуляцією їх проліферації [537]. На думку В. С. Сухорукова та його співавторів при мітохондріальних порушеннях у дітей раннього віку можуть бути критичні періоди, коли потрібна максимальна терапевтична корекція кількісного та якісного складу мітохондрій, і при ефективному лікуванні кількість мітохондрій повинна збільшуватися [538].

Тому виникла необхідність у експериментальних дослідженнях, спрямованих на виявлення та корекцію енергообміну шляхом відстежування морфофункціональних змін у нейроцитах у щурів, уражених гіпоксією при застосуванні таких вітчизняних препаратів, як Цереброкурин® і Ліпін® [539, 540].

Зазначені препарати щуренята отримували у місячному віці (саме у такому віці у щурів формуються процеси, які відповідають за біо-

електричну активність головного мозку; у дітей це відповідає періоду новонародженості) [541]. Методику експериментального дослідження представлено на рисунку 3.1.

Отримані результати стосовно кількості мітохондрій, їх відсоткового uszkodження, діаметра та сумарної поверхні при застосуванні вищезазначених схем проведення експерименту наведено в таблиці 3.3.

Наше дослідження показало, що найефективніша коригувальна дія в плані нормалізації мітохондріального апарата, зокрема кількості мітохондрій, спостерігається у тварин з помірною гіпоксією при застосуванні Цереброкуруину® з Ліпіном®. Так, кількість мітохондрій у тварин VIII підгрупи становила  $23,3 \pm 1,7$  од/мкм<sup>2</sup> проти  $13,6 \pm 0,8$  у тварин II підгрупи ( $p < 0,05$ ). Що стосується кількості uszkodжених мітохондрій, то найкращий результат нами отримано у групі тварин з тяжкою гіпоксією при застосуванні Цереброкуруину®. Є велика ймовірність, що саме цей препарат сприяє зменшенню кількості uszkodжених мітохондрій – з 17% до 4,2% ( $p < 0,05$ ). Подібні зміни констатовано у тварин з помірною гіпоксією, відповідно, з 6,4% до 4,2% (табл. 3.3). Але найменша кількість uszkodжених мітохондрій спостерігається у щурів, які зазнали впливу помірної гіпоксії та отримували Цереброкуруин® з Ліпіном®, відповідно – 2,8% проти 6,4% у тварин, яким не вводили зазначених препаратів ( $p < 0,05$ ). На нашу думку, такі результати можна пояснити тим, що при тяжкій гіпоксії на перший план виходять порушення мікроциркуляції та перфузії головного мозку, які призводять до погіршення забезпечення киснем мозкової тканини, що, у свою чергу, негативно впливає на стан мітохондріального апарату клітин. Такі негативні зміни деякою мірою нормалізує Цереброкуруин®. При помірній гіпоксії циркуляторні зміни виражені значно менше, тому на функціонування мозкової тканини більше впливають безпосередньо особливості обмінних процесів у цих умовах. Тому застосування Ліпіну® – досить потужного модулятора енергетичного метаболізму – позитивно впливає на мітохондріальний апарат в клітинах щуренят саме за рахунок активізації обмінних порушень (рис. 3.28).

Наші експериментальні дослідження показали ймовірність того, що застосування Цереброкуруину® сприяє відновленню «конвеєра мітохондрій» – від юних форм до деструкції старих органел (рис. 3.29).

**Таблиця 3.3.** Кількість мітохондрій, їх діаметр, площа поверхонь в одиниці об'єму в нейронах щуренят та відсоток їх ушкодження при застосуванні експериментальної моделі гіпоксії

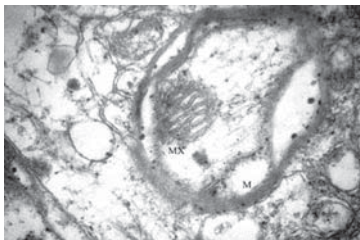
Піддослідні групи	Кількість мітохондрій од/мкм <sup>2</sup> , M + m	Питома вага ушкоджених мітохондрій, %	Діаметр мітохондрій – d, мкм	Площа поверхонь мітохондрій в одиниці об'єму – Si <sub>tot</sub> , мкм <sup>2</sup>
<b>Порівняльна група</b>				
I підгрупа – інтактні тварини (n = 8)	14,5 ± 0,5	2,1	0,20 ± 0,02	3,9 ± 0,3
II підгрупа – з помірною гіпоксією (n = 6)	13,6 ± 0,8	6,4	0,34 ± 0,04*	4,8 ± 0,5*
III підгрупа – з тяжкою гіпоксією (n = 6)	8,0 ± 0,6*	17,0*	0,41 ± 0,02*	3,2 ± 0,2*
<b>Піддослідна група</b>				
IV підгрупа – з помірною гіпоксією, отримували Ліпін® (n = 6)	14,0 ± 0,3	3,8	0,35 ± 0,04*	4,9 ± 0,3*
V підгрупа – з тяжкою гіпоксією, отримували Ліпін® (n = 6)	10,7 ± 0,5*	9,0	0,41 ± 0,03*	4,0 ± 0,3
VI підгрупа – з помірною гіпоксією, отримували Цереброкурин® (n = 6)	13,1 ± 0,6	4,1	0,35 ± 0,04*	4,3 ± 0,5
VII підгрупа – з тяжкою гіпоксією, отримували Цереброкурин® (n = 6)	13,8 ± 0,7***	4,2***	0,22 ± 0,05	4,6 ± 0,3*
VIII підгрупа – з помірною гіпоксією, отримували Ліпін® + Цереброкурин® (n = 6)	23,3 ± 1,7**	2,8	0,19 ± 0,03	6,4 ± 0,8*
IX підгрупа – з тяжкою гіпоксією, отримували Ліпін® + Цереброкурин® (n = 6)	16,6 ± 0,9*	8,6	0,29 ± 0,05*	5,2 ± 0,4*

Примітка:

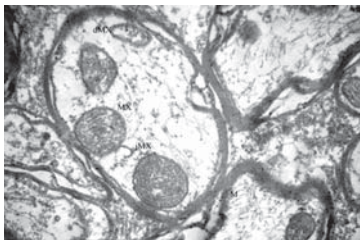
\*p < 0,05 відносно показників у щурів I підгрупи;

\*\*p < 0,05 відносно показників у щурів II підгрупи;

\*\*\*p < 0,05 відносно показників у щурів III підгрупи.



**Рисунок 3.28.** Ультраструктура мітохондрій при тяжкій гіпоксії та застосуванні Ліпіну®. MX – мітохондрія, М – мієлін. Зб. 12000

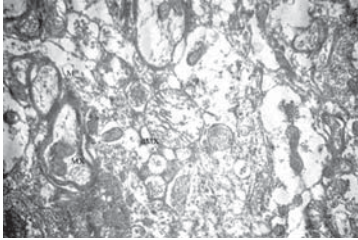


**Рисунок 3.29.** «Конвергентні мітохондрії» у нейроцитах щуренят з тяжкою гіпоксією, які отримували Цереброкурин®. MX – мітохондрії, dMX – деструкція мітохондрій, jMX – юна мітохондрія, М – мієлін. Зб. 12000

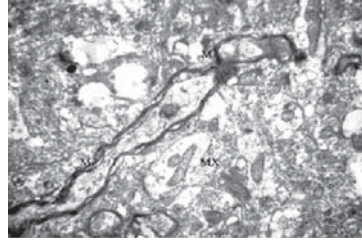
Зокрема, шляхом електронної мікроскопії нейроцитів стовбура мозку щуренят IV підгрупи виявлено велику кількість юних форм мітохондрій, що може свідчити про ефективні регенеративні процеси в мітохондріальній системі. Ми вважаємо, що ці зміни треба розглядати як пристосування до нових умов функціонування організму та як передумову фізіологічного відновлення.

При тяжкій гіпоксії і застосуванні Цереброкуруину® діаметр мітохондрій зменшився з  $0,41 \pm 0,02$  мкм до  $0,22 \pm 0,05$  мкм ( $p < 0,05$ ) і наблизився до таких показників у інтактних тварин  $0,20 \pm 0,02$  мкм ( $p > 0,05$ ). Треба зазначити, що збільшений діаметр мітохондрій зберігається у щурів IV і V підгруп, тобто при застосуванні Ліпіну® ( $p < 0,05$ ). Можна вважати, що у тварин VII та VIII підгруп при нормалізації діаметра мітохондрій (відповідно,  $0,22 \pm 0,05$  мкм та  $0,19 \pm 0,03$  мкм проти  $0,20 \pm 0,02$  мкм у тварин інтактної групи,  $p > 0,05$ ) також нормалізуються (наближаються до контрольного рівня) енергообмін та мембранна проникливість [542, 543].

Нами помічено підвищення рівня осміофільності мітохондрій нейроцитів у щуренят V підгрупи разом із збереженням збільшеного діаметра, що може відбуватися за рахунок посилення процесів синтезу та частково – завдяки покращенню структури мітохондріальних мембран. Але ця стабілізація тут не є повною, на відміну від мітохондрій у нейроцитах щуренят VII підгрупи, в яких структура мембран



**Рисунок 3.30. Мітохондрії нейронів щуренят з тяжкою гіпоксією, які отримували Цереброкурин® та Ліпін®.**  
MX – мітохондрії,  
dMX – деструкція мітохондрій.  
Зб. 8000

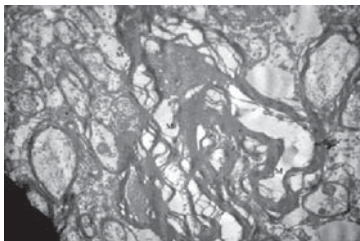


**Рисунок 3.31. Збережена структура мієлінових мембран при тяжкій гіпоксії та застосуванні Ліпину®.**  
M – мієлін, MX – мітохондрії.  
Зб. 8000

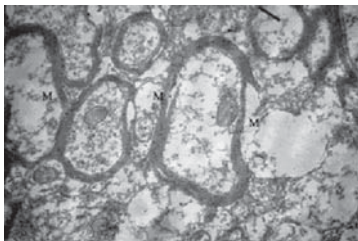
збережена і деструкції зазнавали переважно старі мітохондрії. В клітинах щуренят IX підгрупи констатовано деструкцію здебільшого великих за розмірами або мегамітохондрій, значна кількість яких активна і перенапружена (рис. 3.30).

Площа поверхонь мітохондрій опосередковано пов'язана з інтенсивністю продукування енергії, оскільки збільшення сумарної поверхні мітохондрій автоматично збільшує загальну площу мітохондріальних мембран, на яких розміщуються мембранозв'язані ферменти, задіяні у клітинному диханні та синтезі макроергів [544, 545]. Істотне зменшення сумарної поверхні мітохондрій у тварин з тяжкою гіпоксією спостерігається навіть при збільшенні діаметра органел. Ми отримали вірогідно більшу сумарну площу мітохондрій в одиниці об'єму тканини у групах тварин з тяжкою та помірною гіпоксією, які отримували Цереброкурин® або поєднання його з Ліпіном® (відповідно,  $4,6 \pm 0,3$  Sitot,  $\mu\text{км}^2$ ;  $6,4 \pm 0,8$  Sitot,  $\mu\text{км}^2$  та  $5,2 \pm 0,4$  Sitot,  $\mu\text{км}^2$ ), порівняно з тваринами, які також були уражені гіпоксією, але не отримували ці препарати ( $p < 0,05$ ).

На нашу думку, це обумовлено наявністю більшої кількості дрібних мітохондрій, що призводить до збільшення їх сумарної площі в одиниці об'єму тканини. Ці зміни можуть сприяти налагодженню енергетичних процесів у тканинах, що є предметом вивчення.



**Рисунок 3.32. Відновлення мієлінових оболонок при тяжкій гіпоксії та застосуванні Цереброкуруину®. М – мієлін. Зб. 9600**



**Рисунок 3.33. Стан мієлінових оболонок при помірній гіпоксії та застосуванні Цереброкуруину® з Ліпіном®. М – мієлін. Зб. 9600**

Так, при застосуванні Ліпіну® у тварин з тяжкою гіпоксією (V підгрупа) суттєво зменшуються прояви деструкції, а набряк спостерігається рідко. Введення Ліпіну® всім обстежуваним тваринам супроводжувалося стабілізацією та ущільненням цитоплазматичних і мітохондріальних мембран; появою мітохондрій із везикулярними кристами, що свідчить про зростання їх синтезуючої активності; посиленням продукування мієліну (рис. 3.31), а також нормалізацією ультраструктури ендотелію капілярів у разі її пошкодження.

При застосуванні Цереброкуруину® (VII підгрупа) у піддослідних тварин спостерігається більш виражена реакція вироблення мієліну (рис. 3.32).

У щурят VIII підгрупи (призначення – Цереброкуруин® + Ліпін®) було констатовано добру збереженість мієліну, однак вироблення нового відбувалося не дуже інтенсивно (рис. 3.33).

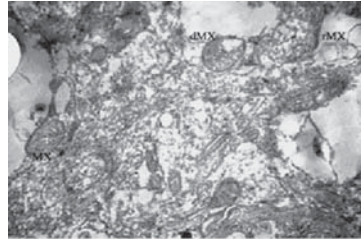
На нашу думку, ці дослідження дуже актуальні з точки зору профілактики розвитку судомного синдрому у немовлят і, відповідно, покращення їх нервово-психічного розвитку, із урахуванням ролі демієлінізації нервових волокон у виникненні судом.

В ході нашого експериментального дослідження, як зазначалося, було виявлено структурний дистрес мітохондрій при тяжкій гіпоксії у тварин за майже повної відсутності юних форм мітохондрій (рис. 3.34).

Такі зміни є переважно невідворотними, тому ми звертаємо увагу на необхідність негайного втручання саме на ранніх етапах відновлювального періоду з метою поновлення «конвеєра мітохондрій» і, відповідно, нормалізації енергообміну нейроцитів мозку.

Отже, проведені дослідження дозволяють констатувати, що введення Цереброкуруину® щуренят з тяжкою хронічною гіпоксією призводить до таких наслідків :

- збільшення (але не надмірне) діаметра мітохондрій, істотне збільшення їх площі в одиниці об'єму в нейроцитах стовбура мозку, зменшення відсотка ушкоджених мітохондрій у цих структурах та наближення показників до тих, що фіксувалися у тварин інтактної групи;
  - збільшення кількості мітохондрій у клітинах порівняно з тваринами порівняльної групи;
  - відновлення мієлінових оболонок, мозаїчне руйнування яких відбувається при тяжкому гіпоксичному ураженні нейроцитів.
- Наслідки введення Цереброкуруину® та Ліпіну® піддослідним тваринам, підданим впливу помірної гіпоксії, такі:
- велика вірогідність зменшення кількості пошкоджених мітохондрій;
  - значна вірогідність збільшення площі мітохондрій в одиниці об'єму порівняно з тваринами інтактної групи.



**Рисунок 3.34. Структурний дистрес мітохондрій нейроцитів у щуренят з тяжкою гіпоксією.**

**MX – мітохондрії,  
dMX – деструкція мітохондрій,  
rMX – розчинення мітохондрій.**

**Зб. 6400**

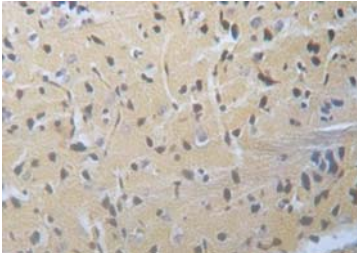
## Висновки до розділу 3

1. Таким чином, у ході дослідження морфологічних та імуногістохімічних особливостей структури головного мозку щуренят в умовах застосування експериментальної моделі гіпоксії встановлено, що найбільші зміни – у вигляді перичелюлярного та периваскулярного набряку, спонгіозних вогнищ і вогнищ некрозу з

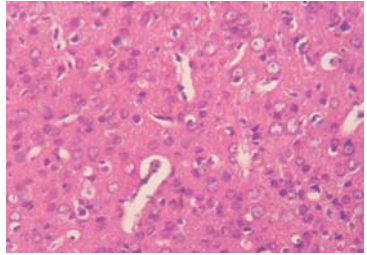


- явищами апоптозу й апонекрозу – відбуваються при тяжкій гіпоксії. У групі тварин з помірною гіпоксією ці зміни були у вигляді вогнищ.
2. Отримані результати можуть свідчити про відновлення структури нейроцитів та нейроглії стовбура головного мозку щуренят, які отримували Цереброкурин<sup>®</sup> і Ліпін<sup>®</sup>. Введення Цереброкуруину<sup>®</sup>, Ліпіну<sup>®</sup> або обох препаратів щурам, які перенесли помірну гіпоксію, приводить до зменшення патологічних змін у структурі стовбура мозку й наближення рівня експресії генів CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 і їх співвідношення до таких показників у інтактних тварин, що підтверджує нормалізацію процесів апоптозу у нейроцитах стовбура мозку. Однак у підгрупі щуренят, які перенесли тяжку гіпоксію, імуногістохімічним аналізом встановлено посилення експресії гена Bcl-2 й істотне послаблення експресії гена CD95 APO-1/Fas. Отриманий результат, на нашу думку, може вказувати на те, що зазначені препарати суттєво не впливають на патологічні процеси у структурі стовбура мозку щурів при тяжкій гіпоксії.
  3. Проведене дослідження також дає змогу констатувати, що у щуренят, підданих впливу помірної гіпоксії до народження, при фактично незмінній загальній кількості мітохондрій спостерігається стрімке зростання відсотка пошкоджених органел при істотному збільшенні їх діаметра та загальної площі поверхні мітохондрій в одиниці об'єму. Водночас в умовах застосування експериментальної моделі тяжкої гіпоксії у щуренят відбуваються зміни дещо іншого характеру. Зокрема, нами констатовано значне зменшення загальної кількості мітохондрій, які мали, вірогідно, більший діаметр, що може бути доказом невідворотного їх набряку, але при цьому, на відміну від тварин другої підгрупи, сумарна поверхня мітохондрій в одиниці об'єму була, вірогідно, меншою. У зруйнованих мітохондріях, кількість яких також була значно більшою, ніж у тварин інших груп, часто зберігалась тільки оболонка при протіканні усіх стадій загибелі органел, що є доказом наявності в клітинах мозкової тканини структурного дистресу мітохондрій.
  4. У тварин, підданих впливу тяжкої гіпоксії, констатовано структурний дистрес мітохондрій за майже повної відсутності юних форм мітохондрій. Структурний дистрес мітохондрій та руйнування мієлінових оболонок вказують на потребу подальшого вивчення цих змін та проведення медикаментозного коригування саме у ранній відновлювальний період.

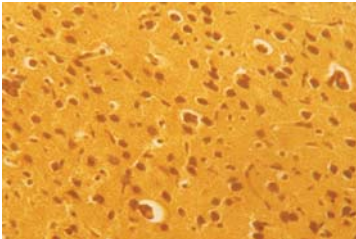
5. Усе зазначене вище свідчить про те, що дослідження особливостей енергообміну мітохондрій у новонароджених щуренят з гіпоксією при застосуванні нейропротекторної та метаболічної терапії є актуальними і потребують продовження.



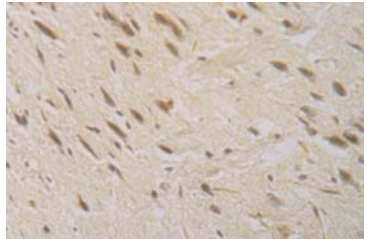
**Рисунок 3.2.** Структура судин стовбура головного мозку інтактних щурів. Мікрофотографія. Забарвлення за методом Ван-Гізона. Ок. 10. Об. 40



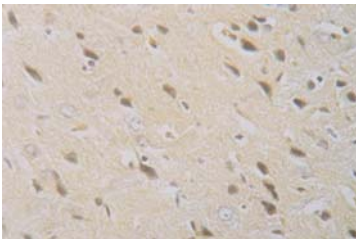
**Рисунок 3.3.** Стовбур мозку щуренят, підданих помірній гіпоксії (II підгрупа). Перивентрикулярний набряк. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок. 10. Об. 40



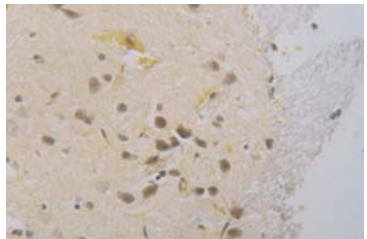
**Рисунок 3.4.** Стовбур мозку щуренят, підданих помірній гіпоксії (II підгрупа). Перичелюлярний набряк. Мікрофотографія. Забарвлення за методом Ван-Гізона. Ок. 10. Об. 40



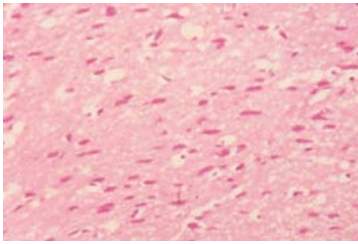
**Рисунок 3.5.** Стовбур мозку щуренят, підданих тяжкій гіпоксії (III підгрупа). Перичелюлярний набряк. Мікрофотографія. Забарвлення за методом Ван-Гізона. Ок. 10. Об. 40



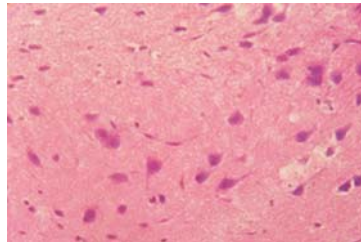
**Рисунок 3.6.** Стовбур мозку щуренят, які перенесли тяжку гіпоксію (III підгрупа). Набухання аксонів. Мікрофотографія. Забарвлення за методом Ван-Гізона. Ок. 10. Об. 40



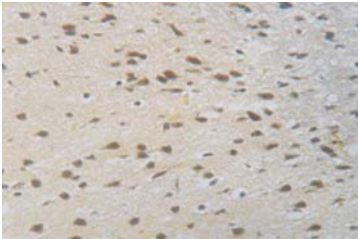
**Рисунок 3.7.** Стовбур мозку щуренят, які перенесли тяжку гіпоксію. Вогнища некрозу. Мікрофотографія. Забарвлення за методом Ван-Гізона. Ок. 10. Об. 40



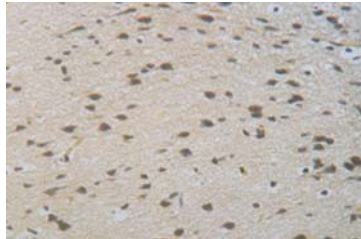
**Рисунок 3.8.** Стовбур мозку щуренят, які перенесли помірну гіпоксію та отримували Ліпін®. Зменшився набряк нейронів. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок. 10. Об. 40



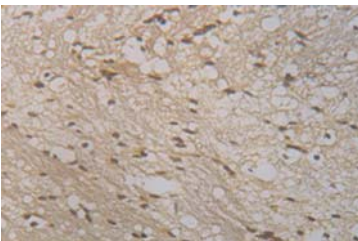
**Рисунок 3.9.** Структура нейрона стовбура мозку щуренят, які перенесли помірну гіпоксію та отримували Ліпін®. Нерівномірне покращення стану нейронів. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок. 10. Об. 40



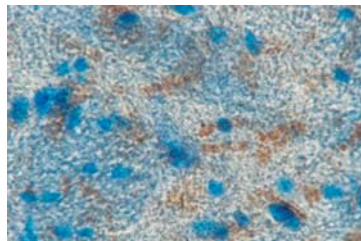
**Рисунок 3.10.** Стовбур мозку щуренят, які перенесли помірну гіпоксію та отримували Цереброкурин®. Зменшення набряку аксонів. Мікрофотографія. Забарвлення за методом Ван-Гісона. Ок. 10. Об. 40



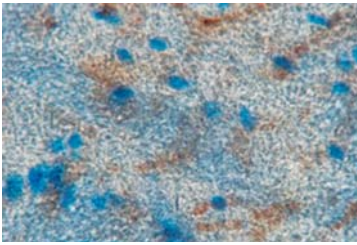
**Рисунок 3.11.** Стовбур мозку щуренят, які перенесли помірну гіпоксію та отримували Цереброкурин®. Зменшення набряку клітин. Мікрофотографія. Забарвлення по Ван-Гізон. Ок. 10. Об. 40



**Рисунок 3.12.** Стовбур мозку щуренят, які перенесли тяжку гіпоксію та отримували Цереброкурин®. Спонгіозний набряк. Мікрофотографія. Забарвлення за методом Ван-Гісона. Ок. 10. Об. 40



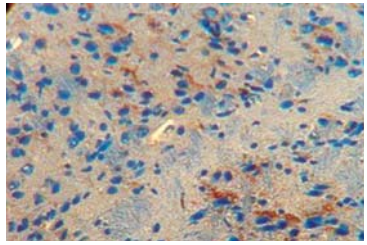
**Рисунок 3.13.** Стовбур головного мозку інтактних тварин. Виражена експресія гена CD95 APO-1/Fas в нейронах. Імуногістохімічна реакція, непрямої стрептовідіп-пероксидазний метод виявлення експресії CD95 APO-1/Fas. Мікрофотографія. Ок. 10. Об. 40



**Рисунок 3.14.** Стовбур головного мозку інтактних тварин. Виражена експресія гена Bel-2 в нейронах.

Імуногістохімічна реакція, непрямої стрептовідін-пероксидазний метод виявлення експресії Bel-2. Мікрофотографія.

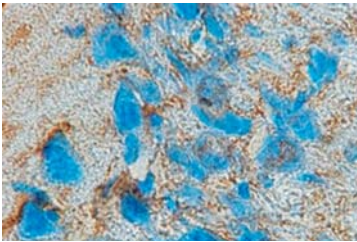
Ок. 10. Об. 40



**Рисунок 3.15.** Стовбур головного мозку щурів з тяжкою гіпоксією (група порівняння). Слабка експресія (1 бал) проапоптотичного рецептора CD95 APO-1/Fas в цитоплазмі поодиноких нейронів. Імуногістохімічна реакція, непрямої стрептовідін-пероксидазний метод виявлення експресії CD95 APO-1/Fas.

Мікрофотографія.

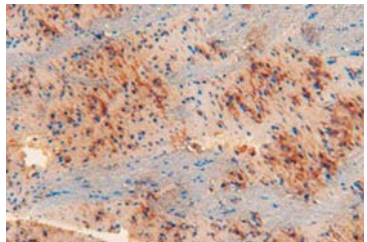
Ок. 10. Об. 40



**Рисунок 3.16.** Стовбур головного мозку щурів з тяжкою гіпоксією (група порівняння). Зростання експресії гена Bel-2 (3 бали) в цитоплазмі нейронів.

Імуногістохімічна реакція, непрямої стрептовідін-пероксидазний метод виявлення експресії Bel-2. Мікрофотографія.

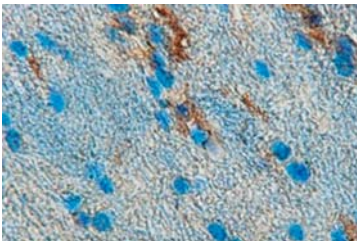
Ок. 10. Об. 40



**Рисунок 3.17.** Стовбур головного мозку щурів з тяжкою гіпоксією, які отримували Ліпін®. Підвищення експресії гена Bel-2 (3 бали) в цитоплазмі нейронів.

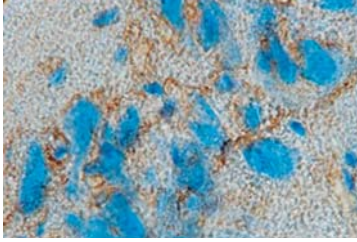
Імуногістохімічна реакція, непрямої стрептовідін-пероксидазний метод виявлення експресії Bel-2. Мікрофотографія.

Ок. 10. Об. 40

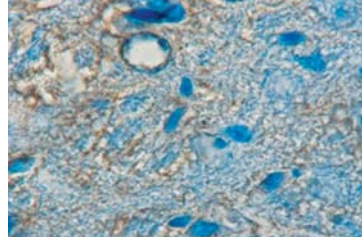


**Рисунок 3.19.** Стовбур головного мозку щурів з тяжкою гіпоксією, які отримували Ліпін®, нерівномірна експресія гена CD95 APO-1/Fas в нейронах. Імуногістохімічна реакція, непрямої стрептовідін-пероксидазний метод виявлення експресії CD95 APO-1/Fas. Мікрофотографія. Ок. 10. Об. 40

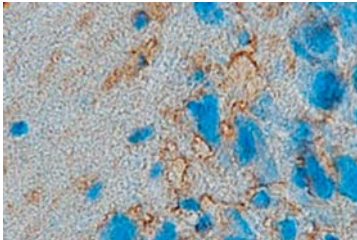




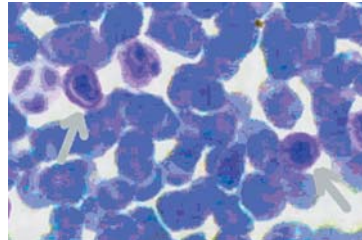
**Рисунок 3.20.** Стовбур головного мозку щурів з тяжкою гіпоксією, яким вводили Цереброкурин<sup>®</sup>. Виражена експресія гена Bcl-2 (2-3 бали) в цитоплазмі нейроцитів. Імуногістохімічна реакція, непрямої стрептовідін-пероксидазний метод виявлення експресії Bcl-2. Мікрофотографія. Ок. 10. Об. 40



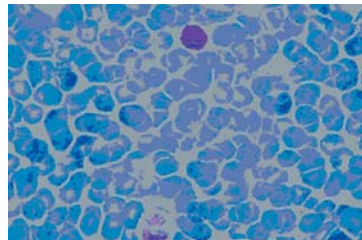
**Рисунок 3.21.** Стовбур головного мозку щурів з тяжкою гіпоксією, які отримували Цереброкурин<sup>®</sup>. Слабка експресія (1 бал) гена CD95 APO-1/Fas в цитоплазмі нейроцитів. Імуногістохімічна реакція, непрямої стрептовідін-пероксидазний метод виявлення експресії CD95 APO-1/Fas. Мікрофотографія. Ок. 10. Об. 40



**Рисунок 3.22.** Стовбур головного мозку щурів з тяжкою гіпоксією, які отримували Цереброкурин<sup>®</sup> + Ліпін<sup>®</sup>. Виражена експресія (2-3 бали) гена CD95 APO-1/Fas в цитоплазмі нейроцитів. Імуногістохімічна реакція, непрямої стрептовідін-пероксидазний метод виявлення експресії CD95 APO-1/Fas. Мікрофотографія. Ок. 10. Об. 40



**Рисунок 5.4.** Гранули формазану з низькою активністю в лімфоцитах новонародженого, який переніс тяжку асфіксію. Перша доба життя. Окуляр: WH10 x 22 x100



**Рисунок 5.5.** Гранули формазану з помірною активністю в лімфоцитах здорового новонародженого у першу добу життя. Окуляр: WH10 x 22 x 100

## Розділ 4

# Ретроспективне дослідження особливостей перебігу асфіксії у доношених дітей

В основу роботи покладено результати комплексного обстеження 270 доношених новонароджених, яких лікували у ВІТН, відділеннях сумісного перебування матері та дитини міських пологових будинків міст Полтави та Кременчука, а також ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ) упродовж 2006–2008 рр. Катамнестичне спостереження за цією категорією немовлят велося протягом першого року їхнього життя; всього обстежено 128 дітей.

Спостереженням було охоплено 200 доношених новонароджених (гестаційний період – 37–41 тиждень) із помірною та тяжкою асфіксією. Розподіл немовлят на групи відповідно до тяжкості асфіксії проводили в кінці третьої доби життя за клінічними та параклінічними критеріями згідно з діючим наказом №312 МОЗ України та за МКХ-10 [456, 546].

До першої групи спостереження увійшло 70 немовлят, які в ранньому неонатальному періоді вважались здоровими (були відсутні будь-які клінічні та функціональні розлади). Критерії відбору в першу групу були такі: гестаційний період – 38–41 тиждень, вага – 10–90 перцентил, оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар – більше 7 балів на 5-й хвилині, виписка додому на 4–6 добу. До першої групи не зараховували дітей із вродженими вадами розвитку, хромосомними порушеннями, будь-яким підвищенням рівня білірубіну в перші 24 години життя, неврологічними симптомами та синдромами, гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, судомами і тих, що проходили лікування у ВІТ. Також до першої групи не включали немовлят, народжених жінками, які палили чи зловживали алкоголем або наркотиками під час вагітності, були віком до 18 чи більше 36 років, не

відвідували жіночу консультацію більше одного разу, а також жінками із соматичними захворюваннями, які могли вплинути на плід, психічними захворюваннями і тими, які самостійно виховують дітей.

Загальну характеристику обстежених новонароджених представлено в таблиці 4.1.

**Таблиця 4.1. Демографічні показники обстежених немовлят та їх матерів**

Показники		I група, n = 70	II група, n = 145
Стать чоловіча	Абс.	43	83
	%	61,43 ± 5,82*	57,24 ± 4,11*
Стать жіноча	Абс.	27	62
	%	38,57 ± 5,82	42,76 ± 4,11
Гестаційний термін (тижнів)	М	39,7	38,6
	СКВ	0,84 ДІ 39,51 : 39,91	0,71 ДІ 38,48 : 38,72
Вага при народженні (г)	М	3431,2	3506,9
	СКВ	561,10 ДІ 3299,76 : 3562,64	467,86 ДІ 3430,75 : 3587,05
Вік матері (років)	М	28,4	29,2
	СКВ	5,5 ДІ 27,11 : 29,69	4,8 ДІ 28,42 : 29,98

Примітка:

\* $p < 0,05$  порівняно з жіночою статтю.

До другої групи увійшло 145 новонароджених із помірною асфіксією, а в третю групу – 55 новонароджених із тяжкою асфіксією. Критерії включення до II та III груп були такі: гестаційний період – 38–41 тиждень, вага – 10–90 перцентилів, стан за шкалою Апгар – від 4 до 7 балів на п'ятій хвилині для немовлят II групи та від 0 до 3 балів – для новонароджених III групи.

Встановлено, що за демографічними показниками групи спостереження майже не відрізнялися (див. табл. 4.1). Констатовано більший відсоток хлопчиків, ніж дівчаток у групі немовлят з помірною



Ретроспективне дослідження  
особливостей перебігу асфіксії у доношених дітей

---

асфіксією (57,24% проти 42,76%,  $p < 0,05$ ) та в групі здорових дітей (61,43% проти 38,57%,  $p < 0,05$ ), і цим підтверджуються припущення науковців про те, що асфіксія частіше трапляється у новонароджених чоловічої статі [546]. Вік матерів немовлят обстежених груп також не відрізнявся.

Відомо, що гострі та хронічні порушення стану здоров'я матері, обтяжений акушерський анамнез, а також ускладнений перебіг вагітності й пологів підвищують не тільки ризик передчасного народження дитини, але й імовірність розвитку у неї гострих захворювань [547–549]. Тому вивчення перинатального анамнезу є важливим чинником для прогнозування та діагностики можливих ускладнень. Результати, зафіксовані у перинатальному анамнезі дітей, які перебували під нашим наглядом, представлено в таблицях 4.2 та 4.3. Дослідження засвідчило, що перебіг вагітності у матерів дітей обстежених груп суттєво не відрізнявся (табл. 4.2).

**Таблиця 4.2. Особливості перебігу вагітності у матерів дітей обстежених груп**

Показники	I група, n = 70		II група, n = 145	
	М	ДІ	М	ДІ
Паритет вагітності	1,73	0,87 : 2,59	1,89	1,64 : 2,13
Загальна кількість ускладнень на одну жінку	0,4	ДІ 0,24 : 0,56	1,1	ДІ 0,97 : 1,23

Ускладнення вагітності	Абс.	%	М	%
➤ токсикоз	2	2,86 ± 1,99	6	4,14 ± 1,65
➤ загроза переривання	14	20,0 ± 4,78	44	30,34 ± 3,82
➤ анемія	0	0	28	19,31 ± 3,28*
➤ дистрес плода	7	10,0 ± 3,59	29	20,0 ± 3,32*
➤ багатоводдя	1	1,43 ± 1,42	17	11,72 ± 2,67*
➤ маловоддя	2	2,86 ± 1,99	10	6,90 ± 2,10
➤ стаціонарне лікування	2	2,86 ± 1,99	4	2,76 ± 1,36
➤ кольпіт	1	1,43 ± 1,42	15	10,34 ± 2,53*

Примітки:

\*  $p < 0,05$  відносно I групи;

\*\*  $p < 0,05$  відносно II групи.

Детальний аналіз перебігу вагітності виявив більшу кількість жінок, у яких були ускладнення під час вагітності, в III групі, ніж у II і I групах, відповідно,  $72,73 \pm 6,01\%$  проти  $28,29 \pm 3,77\%$  та  $31,43 \pm 5,55\%$ ,  $p < 0,05$ . Найпоширеніше з ускладнень, виявлених у всіх обстежених жінок, – загроза переривання вагітності, частота якої у матерів дітей III групи становила  $40,0 \pm 6,61\%$  і була більшою, ніж у матерів дітей II групи –  $30,34 \pm 3,82\%$ ,  $p < 0,05$  – та у матерів дітей I групи –  $20,0 \pm 4,78\%$ . Дистрес плода також виявився розповсюдженою патологією серед обстежених жінок, зокрема, це ускладнення зафіксовано майже у третини матерів немовлят III групи –  $27,27 \pm 6,00\%$  та у  $20,0 \pm 3,32\%$  матерів новонароджених II групи, що також більше, ніж у матерів дітей I групи. Таке ускладнення, як анемія, у матерів новонароджених II групи становило  $19,31 \pm 3,28\%$ , у матерів немовлят III групи –  $16,36 \pm 4,99\%$  й відрізнялось від показників у матерів дітей I групи ( $p < 0,05$ ). У незначній кількості жінок усіх обстежених груп зафіксовано багатоводдя, яке найчастіше спостерігалось у матерів дітей II групи –  $11,72 \pm 2,67\%$  та істотно відрізнялось від отриманих даних стосовно матерів немовлят I та III груп ( $p < 0,05$ ). Кольпіт найчастіше переносили матері дітей II групи –  $10,34 \pm 2,53\%$ , і цей показник був меншим, ніж у матерів новонароджених I групи ( $p < 0,05$ ). Отримані нами дані узгоджуються з результатами досліджень інших науковців [37, 550].

Перебіг пологів характеризувався також рядом ускладнень. Однак наше дослідження показало, що паритет пологів у матерів дітей обстежених груп не відрізнявся (табл. 4.3). Ускладнення пологів були у 26 ( $37,14 \pm 5,55\%$ ) породіль I групи, 105 ( $72,41 \pm 3,71\%$ ) – II групи та 30 ( $54,55 \pm 6,71\%$ ) – III групи спостереження. Як свідчить аналіз перебігу пологів, найчастіше виявлялась слабкість пологової діяльності, яка була меншою в матерів дітей I групи ( $1,43 \pm 1,42\%$ ,  $p < 0,05$ ) матерів порівняно із матерями новонароджених II та III груп ( $9,66 \pm 2,45\%$  та  $12,73 \pm 4,49\%$ ). Варто зазначити, що матерям дітей I групи стимуляція пологової діяльності або не проводилась, або її показник був меншим, ніж у матерів новонароджених II групи 5 ( $3,45 \pm 1,52\%$ ,  $p < 0,05$ ). Достовірно вищим у матерів дітей II та III груп виявився показник ускладнень у вигляді передчасного відходження навколоплідних вод ( $12,41 \pm 2,47\%$ ,  $p < 0,05$ ) та ( $9,09 \pm 3,88\%$ ,  $p < 0,05$ ) порівняно з матерями новонароджених I групи. Також істотно відрізнялась в групах жінок акушерська допомога. Так, накладання порожнинних щипців в II групі було достовірно більшим ( $4,14 \pm 1,65\%$ ), ніж у матерів новонароджених I групи, де ця маніпуляція не проводилась. Епізіотомію серед породіль I групи та-

Ретроспективне дослідження  
особливостей перебігу асфіксії у доношених дітей

кож проводили рідше, ніж серед породіль II групи, де їх кількість становила 19 ( $13,1 \pm 2,80\%$ ,  $p < 0,05$ ).

За даними досліджень М. П. Шабалова, при асфіксії у новонароджених дітей одним із найбільш загрозливих ускладнень є туго обвивання шії пуповиною та аспірація меконієм [98]. Цей вид ускладнень у дітей II ( $17,93 \pm 3,19\%$ ;  $20,69 \pm 3,34\%$ ) та III ( $20,0 \pm 5,40\%$ ;  $29,09 \pm 6,12\%$ ) груп фіксувався значно частіше, ніж у немовлят I групи ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.3).

**Таблиця 4.3. Особливості перебігу пологів у матерів дітей обстежених груп**

Показники	I група, n = 70		II група, n = 145	
	М	ДІ	М	ДІ
Паритет пологів	1,4	0,51 : 2,27	1,32	1,22 : 1,4
Загальна кількість ускладнень на одну жінку	1,04	ДІ 0,99 : 1,09	1,32	ДІ 1,23 : 1,41
<b>Ускладнення пологів</b>	<b>М</b>	<b>%</b>	<b>М</b>	<b>%</b>
➢ слабкість пологової діяльності	1	$1,43 \pm 1,42$	14	$9,66 \pm 2,45^*$
➢ стрімкі пологи	0	0	0	0
➢ стимуляція пологової діяльності	0	0	5	$3,45 \pm 1,52^*$
➢ відшарування плаценти	0	0	3	$2,07 \pm 1,18$
➢ передчасне відходження навколоплідних вод	0	0	18	$12,41 \pm 2,47^*$
➢ кесарів розтин	16	$22,86 \pm 5,02$	34	$23,45 \pm 3,52$
➢ накладання порожнинних щипців	0	0	6	$4,14 \pm 1,65^*$
➢ амніотомія	2	$2,86 \pm 1,99$	9	$6,21 \pm 2,00$
➢ епізіотомія	2	$2,86 \pm 1,99$	19	$13,1 \pm 2,80^*$
➢ прееклампсія	0	0	4	$2,76 \pm 1,34$
➢ обвивання пуповиною	5	$7,14 \pm 3,08$	26	$17,93 \pm 3,19^*$
➢ аспірація	0	0	30	$20,69 \pm 3,34^*$

Примітка:

\* $p < 0,05$  відносно I групи.

Також треба зазначити, що у 71 ( $48,97 \pm 4,15\%$ ) жінки II групи спостереження та у 20 ( $36,36 \pm 6,48\%$ ) матерів III групи в анамнезі зафіксовано поєднання факторів ризику, це ускладнений перебіг ва-

гітності й ускладнений перебіг пологів на відміну від матерів I групи, де цей показник був нижчим ( $11,43 \pm 3,80\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Статистично вірогідні відмінності між групами спостереження стосувались також показників оцінювання за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині життя дитини (табл. 4.4).

**Таблиця 4.4. Оцінювання стану новонароджених обстежених груп за шкалою Апгар**

Показники		I група n = 70	II група n = 145	III група n = 55
На першій хвилині життя (бали)	M	7,9	5,23*	2,29**
	СКВ	0,92 ДІ 7,68 : 8,12	1,22 ДІ 5,03 : 5,43	1,09 ДІ 2,00 : 2,58
На п'ятій хвилині життя (бали)	M	8,64	6,58*	3,78**
	СКВ	0,68 ДІ 8,48 : 8,80	0,82 ДІ 6,45 : 6,71	1,49 ДІ 3,39 : 4,17

Примітки:

\* $p < 0,05$  відносно I групи;

\*\* $p < 0,05$  відносно II групи.

Так, у групі здорових новонароджених оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя становила 7,9 бала (95% ДІ 7,68 : 8,12) і була істотно вищою, ніж у групі дітей із помірною та тяжкою асфіксією – 5,23 (95% ДІ 5,03 : 5,43) та 2,29 бала (95% ДІ 2,00 : 2,58),  $p < 0,05$ . Таку закономірність було виявлено і на п'ятій хвилині життя дітей досліджуваних груп: 8,64 бала (95% ДІ 8,48 : 8,80) у групі здорових немовлят; 6,58 бала (95% ДІ 6,45 : 6,71) в групі новонароджених із помірною асфіксією; 3,78 бала (95% ДІ 3,39 : 4,17) в групі дітей із тяжкою асфіксією,  $p < 0,05$ . Істотно нижчими є показники за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині життя у групах новонароджених із тяжкою асфіксією порівняно з дітьми, які перенесли помірну асфіксію ( $p < 0,05$ ). Таким чином, у загальному стані новонароджених, оціненому за шкалою Апгар, виявлено суттєві відмінності.

Аналіз перинатального анамнезу з розрахунком КСШ, який у нашому випадку свідчить про можливий зв'язок між дією якогось перинатального чинника та порушенням стану здоров'я дитини, виявив такі показники. Наявність у матері під час вагітності токсикозу (КСШ 0,62 (95% ДІ 0,55 : 0,69),  $p < 0,05$ ), анемії (КСШ 0,99 (95%

ДІ 0,87 : 1,11,  $p > 0,05$ ), дистресу плода (КСШ 0,59 (95% ДІ 0,52 : 0,66,  $p < 0,05$ ), багатоводдя (КСШ 0,36 (95% ДІ 0,32 : 0,40,  $p < 0,05$ )), кольпіту (КСШ 1,05 (95% ДІ 0,92 : 1,18,  $p > 0,05$ )) не має зв'язку з подальшим станом здоров'я дитини. У ході більш детального аналізу факторів ризику при перебігу пологів було виявлено такі закономірності: перші пологи у матері – КСШ 1,34 (95% ДІ 1,18 : 1,50,  $p > 0,05$ ); слабкість пологової діяльності – КСШ 1,05 (95% ДІ 0,92 : 1,18,  $p > 0,05$ ); кесарів розтин – КСШ 1,05 (95% ДІ 0,92 : 1,18,  $p > 0,05$ ); накладання щипців – КСШ 0,57 (95% ДІ 0,50 : 0,64,  $p < 0,05$ ); передчасне виливання навколоплідних вод – КСШ 0,85 (95% ДІ 0,75 : 0,95,  $p < 0,05$ ); обвивання пуповиною шиї дитини – КСШ 0,92 (95% ДІ 0,81 : 1,03,  $p > 0,05$ ); преєклампсія – КСШ 0,62 (95% ДІ 0,55 : 0,69,  $p > 0,05$ ) – тобто істотний зв'язок між особливостями пологової діяльності та подальшим розвитком дитини відсутній. Разом з тим загроза переривання вагітності (КСШ 1,4 (95% ДІ 1,23 : 1,57,  $p < 0,05$ )), стимуляція пологової діяльності (КСШ 3,19 (95% ДІ 2,81 : 3,57,  $p < 0,05$ )) та відшарування плаценти (КСШ 6,72 (95% ДІ 5,92 : 7,52,  $p < 0,05$ )) суттєво підвищують ризик виникнення хронічних захворювань у дитини. Оцінка за шкалою Апгар менше 3 балів на першій хвилині життя (КСШ 2,11 (95% ДІ 1,86 : 2,36,  $p < 0,05$ )), вага дитини при народженні понад 4 кг (КСШ 1,66 (95% ДІ 1,46 : 1,86,  $p < 0,05$ )), штучне вигодовування (КСШ 0,55 (95% ДІ 0,48 : 0,62,  $p > 0,05$ )) та проведення ШВЛ у ранній неонатальний період (КСШ 1,5 (95% ДІ 1,32 : 1,68,  $p < 0,05$ )) підвищують ризики тяжких ускладнень ЦНС, а синдром пригнічення (КСШ 0,27 (95% ДІ 0,24 : 0,30,  $p < 0,05$ )) та судоми (КСШ 0,55 (95% ДІ 0,48 : 0,62,  $p < 0,05$ )) не мали суттєвого впливу на подальший розвиток дитини.

При визначенні ефективності виходжування новонароджених враховується не лише використання новітніх технологій та протокольного підходу до виходжування даної категорії дітей, але й своєчасне і правильне оцінювання тяжкості загального стану, наявність патологічних синдромів, факторів ризику, чітка організація необхідних профілактичних і лікувальних заходів. Украй важливим для немовлят з асфіксією та прогресуючими дихальними розладами є своєчасне визначення ступеня тяжкості асфіксії, надання невідкладної допомоги та проведення відповідних лікувальних заходів.

Усі 270 немовлят, які перебували під спостереженням, народилися в умовах спеціалізованих пологових стаціонарів з ВІТН. Допомогу у пологовій залі їм надавали лікарі-неонатологи, а також працівники акушерської служби пологових стаціонарів, які мали сертифі-

кати із первинної реанімації новонароджених. Реанімаційні заходи під час пологів проводились з дотриманням сучасних вимог до реанімування новонароджених [450], (додаток А,Б, В, Г,Д).

Основними завданнями при наданні допомоги новонародженим на етапі пологового стаціонару були такі:

- забезпечення теплового захисту;
- стабілізація загального стану;
- лікування дихальних розладів (ДР);
- визначення ступеня тяжкості ДН;
- респіраторна підтримка залежно від стану дитини;
- коригування метаболічних розладів (гіпоглікемії, гіпокальціємії, ацидозу);
- коригування гіповолемічних розладів;
- профілактика та лікування бактеріальних інфекцій;
- організація оптимального парентерального та ентерального вигодовування (грудним молоком).

Первинної реанімації у різному обсязі в пологовій залі потребували 200 (74,1%) немовлят. Після проведення реанімаційних заходів новонароджені II та III груп потребували оксигенотерапії через лицьову маску: 102 (70,3%) дітей II групи та 46 (83,64 %) – III групи. Оксигенотерапію розпочинали залежно від показників загального стану новонародженого, дихальних розладів, гіпоксемії ( $SpO_2 < 91\%$ ), розладів КЛС – метаболічного або змішаного ацидозу ( $pH < 7,15$  і/або  $BE > -12$  ммоль/л,  $PaO_2 < 55$  мм. рт. ст.).

ШВЛ розпочинали у разі негативної динаміки при проведенні респіраторної підтримки за допомогою маски, палатки, CPAP-терапії, ДН II–III ступенів, ознак посилення набряку та набухання головного мозку, коми, декомпенсованого респіраторного, метаболічного ацидозу, гіповолемічного шоку [41].

ШВЛу ВІТН проводили апаратами Bear Cub psv 750 (США), Babilog 8000 plus (Німеччина). Під час штучної вентиляції легень новонароджених, які перенесли асфіксію, використовували режими А/С, SIMV/IMV, SIMV/PSV, PSV та CPAP відповідно до загальноприйнятих рекомендацій і вимог та з урахуванням тяжкості асфіксії [551–553].

ШВЛу першу добу спостереження проводилась у II групі 64 (44,14%) новонародженим та усім дітям III групи. Загальна тривалість вентиляційної підтримки в II групі новонароджених становила 1,19 дня (СКВ 2,76) та 8,26 дня (СКВ 14,47) в III групі спостереження.

З метою попередження гіпоглікемії, гіпокальціємії, гіповолемічних розладів новонароджені з асфіксією отримували 5-відсотковий

або 10-відсотковий розчин глюкози, 10-відсотковий розчин кальцію глюконату; у разі СПОН та гіповолемії проводилось водне навантаження фізіологічним розчином із розрахунку 10–20 мл/кг ваги дитини протягом 30 хв.

Добовий об'єм рідини, який призначали в перший день життя, становив 60–80 мл/кг залежно від тяжкості асфіксії, артеріальної гіпотензії та гомеостатичних розладів. Як основний базовий розчин використовували 5-відсоткову або 10-відсоткову глюкозу залежно від рівня глюкози в крові та розрахунку калорій, згідно з наказом № 12 МОЗ України, яким рекомендовано підтримувати глюкозу на рівні 2,8–5,5 ммоль/л [456].

Рішення про об'єм добової потреби рідини кожного наступного дня приймали, враховуючи отримані результати комплексного оцінювання клінічних та лабораторних даних, динаміки маси тіла, особливостей центральної та периферійної гемодинаміки, погодинного діурезу, рівня гематокриту.

Як правило, щоденно добовий об'єм рідини збільшували на 10–20 мл/кг згідно з добовою потребою та віком дитини. Розчини електролітів, за винятком кальцію, призначали з другої доби життя та підтримували їх рівень у таких межах: загальний кальцій – 1,75–2,73 ммоль/л; натрій – 134–146 ммоль/л; калій – 3,0–7,0 ммоль/л.

При судомному синдромі внутрішньовенно вводили фенобарбіт у початковій дозі 20 мг/кг, надалі – 10 мг/кг на добу, діазепам – 0,1–0,3 мг/кг, тіопентал натрію внутрішньовенно зі швидкістю 3–5 мл/кг за годину, оксидат натрію – 50–100 мг/кг.

Окрім респіраторної підтримки, інфузійної та протисудомної терапії, однією з етіопатогенетичних ланок комплексного лікування асфіксії у новонароджених, які перебували під нашим наглядом, була підтримка гемодинаміки. До комплексу базової терапії входило призначення допміну та дофаміну – препаратів, які впливають на скорочувальну функцію серця та судинний тонус. Артеріальну гіпотензію коригували призначенням допміну та/або добутаміну в дозах від 3 до 20 мкг/кг/хв залежно від стану дитини. У випадках гіповолемічного шоку та прогресуючого зниження артеріального тиску (САТ – середнього артеріального тиску менше гестаційного віку дитини у тижнях) додатково вводили розчин хлориду натрію (0,9%) з розрахунку 10–20 мл/кг протягом 30 хвилин. За відсутності ефекту від волевмічного навантаження призначали допмін (починаючи з 5 мкг/кг/хв) і контролювали САТ. Так, у групі немовлят із тяжкою асфіксією допмін отримували 42 (76,36%) новонароджених, а в гру-

пі з помірною асфіксією – 120 (72,76 %) немовлят. За неефективності допміну в дозі 15–20 мкг/кг/хв розпочинали внутрішньовенну інфузію добутаміну в дозі 10–20 мкг/кг/хв (останній призначали разом із допміном або окремо) і контролювали САТ. Початкова доза допміну в першу добу життя немовлят II групи становила 3,04 (СКВ 2,6) мкг/кг/хв., далі дозу препарату поступово зменшували і на другу добу доводили до 2,76 (СКВ 2,45) мкг/кг/хв. Водночас у немовлят III групи доза дофаміну в першу добу становила 4,17 (СКВ 2,07) мкг/кг/хв., а на II добу – 4,46 (СКВ 3,56) мкг/кг/хв. Середня тривалість інотропної терапії у дітей II групи була істотно більшою, ніж у немовлят III групи – відповідно, 1,82 (СКВ 1,72) дня та 3,47 (СКВ 2,10) дня. Показання та дози інотропних засобів відповідали вимогам наказу № 312 МОЗ України [456].

У разі неможливості коригування артеріальної гіпотензії вищезазначеними інотропними препаратами для нормалізації артеріального тиску додатково застосовували глюкокортикоїди (дексаметазон – 0,25 мг/кг внутрішньовенно одноразово або двічі, через 12 год.).

Інфузійна терапія з використанням гіперосмолярних розчинів та, зокрема, введення таких препаратів, як дофамін та добутамін, потребувала центрального венозного доступу. Серед обстежених дітей III групи 100% потребували катетеризації центральної вени, тоді як у II групі катетеризацію було зроблено 42 (60,0 ± 4,07%) дітям. Катетеризацію вени пуповини у II групі зробили 29 дітям (20,0 ± 3,32%) та 31 дитині (58,18 ± 6,65%) у III групі. Катетеризацію центральної вени через периферійну вену провели 13 (8,97 ± 2,36 %) новонародженим II групи та 24 немовлятам (43,64 ± 6,69%) III групи. Середня тривалість використання катетерів у центральних судинах у II групі новонароджених становила 3,55 ± 1,42 дня, у немовлят III групи – 4,87 ± 1,92 дня.

Причинами призначення антибактеріальної терапії у групах спостереження були виділена патологічна флора та кантомінація нею немовлят. Стартовими антибактеріальними засобами були напівсинтетичні пеніциліни, захищені клавулоновою кислотою та аміноглікозидами, що відповідає сучасним вимогам щодо раціональної антибіотикотерапії новонароджених дітей [465, 554].

Комбінували антибіотики так: ампіцилін або тіментін (уназін) + амікін або нетромідцин. Показаннями для призначення антибіотиків цефалоспоринового ряду, глікопептидів та карбапенемів було виявлення у дітей при бактеріологічному обстеженні патогенної мікрофлори, нечутливої до звичайних напівсинтетичних пеніцилінів.



Коригування метаболічного ацидозу проводили розчином бікарбонату натрію (4,2%) при контролюванні КЛС згідно з рекомендаціями [2].

Останнім часом у фаховій літературі з неонатальних проблем велика увага приділяється питанню нутритивної підтримки новонароджених на етапі інтенсивної терапії [555–562].

Ця стадія інтенсивної терапії не має такого суттєвого впливу на виживання хворого в термінальному стані, як ШВЛ чи інотропна підтримка, однак адекватне харчування тяжкохворих новонароджених і особливо немовлят, які перенесли асфіксію, формує базу для подальшого розвитку дитини, захисту її від можливих ускладнень і сприяє адекватному росту та розвитку.

Критеріями для початку ЕХ були відсутність блювоти та жовчі у шлунковому вмісті; ненапружений м'який живіт із нормальними перистальтичними й інтестинальними шумами; частота дихання (ЧД) менше 80 разів за хвилину (для зондового годування). Упродовж декількох діб проводили мінімальне ЕХ об'ємом 10 мл/кг/добу через орогастральний зонд.

Моніторинг ЕХ новонароджених проводили за такими критеріями: а) щоденне зважування; б) щотижневе вимірювання росту; в) контроль залишкового вмісту перед кожним годуванням; г) обхват живота кожні вісім годин; д) визначення вмісту прихованої крові у всіх випорожненнях.

Було визначено такі критерії харчової інтолерантності новонароджених:

**А. Наявність залишкового шлункового вмісту:**

- якщо об'єм у 2,5 разу більший, ніж той, що отримують за годину при швидкості харчування менше 2 мл/год;
- об'єм у 1,5 разу більший, ніж той, що отримують за годину при швидкості харчування 2-3 мл/год;
- об'єм за годину більший за той, що отримують при швидкості харчування 3–5мл/год;
- залишається половина годинного об'єму за годину при швидкості харчування 5мл/год;
- залишається половина об'єму, який вводили;
- об'єм перевищує 10–15 мл.

**Б. Наявність патологічних домішок у шлунковому аспіраті.**

Критерії для припинення ЕХ були такі:

1. На три години – у разі отримання залишкового шлункового вмісту за відсутності інших клінічних симптомів.
2. На дванадцять годин:
  - два і більше випадків виявлення залишкового об'єму;

- збільшення розмірів живота на 2 см упродовж шести годин;
- розширення петель кишківника;
- патологічні зміни на рентгенограмі;
- апное та брадикардія (ЧСС до 80 ударів за хв.), що спостерігались більше трьох разів на добу.

У немовлят II групи початок ЕХ припадав у середньому на 1,2 (СКВ 0,63) доби життя, у немовлят III групи – на 1,87 (СКВ 1,22) доби.

Грудне вигодовування в групі здорових немовлят становило 100%, у II групі – 72,41% (105 немовлят), у III – 49,09% (27 немовлят). Показники вигодовування сумішами новонароджених, які перенесли асфіксію, такі: II група – 40 (27,58%), III – 28 (50,91%).

Отримані результати засвідчили меншу частоту харчової інтолерантності у немовлят, які отримали ЕХ упродовж першої доби життя. Застосування раннього ЕХ дозволяє швидше забезпечити перехід на повний об'єм ЕХ дитини.

Що стосується тривалості лікування у ВІТН дітей, які перенесли асфіксію, то вона становила 6,59 (СКВ 4,0 (95% ДІ 5,52 : 7,64)) доби у II групі та 12,47 (СКВ 13,98 (95% ДІ 6,99 : 17,95)) доби у III групі немовлят.

## Висновки до розділу

1. Наше дослідження засвідчило, що на сьогодні не існує достовірних критеріїв для прогнозування подальшого розвитку немовлят, тобто неможливо оцінити гіпоксичний вплив на дитину лише за особливостями перинатального онтогенезу, оцінкою, отриманою за допомогою шкали Апгар, та неврологічними симптомами. Причинами цього, ймовірно, є індивідуальна чутливість ЦНС новонародженого до гіпоксії та значні компенсаторні механізми у немовляти.
2. Як видно із отриманих результатів, новонароджені з тяжкою асфіксією потребують більш тривалої респіраторної підтримки та кардіотонічного забезпечення під час інтенсивної терапії. Раннє ЕХ (в перші 12 годин життя), бажано грудним молоком, дає змогу частково усунути проблеми харчової інтолерантності, скоротити тривалість лікування. Невирішеність повною мірою питань лікувальної тактики, підходів до ЕХ потребують подальшого глибокого вивчення й аналізу з метою попередження інвалідності та смертності немовлят.

## Розділ 5

# Динаміка основних змін метаболізму у новонароджених, які перенесли асфіксію

На сьогодні існує декілька схем патогенетичних механізмів розвитку асфіксії. Так, М. П. Шабалов серед її пускових механізмів називає дефіцит АТФ, пошкодження мембран (клітин, лізосом, судин, мітохондрій) та активацію каскаду протеаз ОА [54]. О. А. Громова та Н. М. Трошкін, описуючи основні етапи гіпоксичного каскаду та відповідні молекулярні механізми при гіпоксії, звертають увагу на фактори нейрохімічної регуляції в каскаді патологічних процесів у ЦНС при гіпоксії (додаток 3) [238].

Л. Г. Кирилова з метою підвищення ефективності ранньої діагностики церебральної патології пропонує метод перинатальної нейровізуалізації та алгоритми ранньої відновної терапії щодо дітей з перинатальними ураженнями ЦНС [23].

Однак у запропонованих схемах не представлені механізми пошкодження нейронів безпосередньо через мітохондріальний дистрес, апоптичні процеси утворення нейроспецифічних білків та ізоферментів із визначенням генетичної детермінанти у розвитку асфіксії новонароджених.

Тому ми визнали за доцільне дослідити такі показники фізичного стану новонароджених дітей, які перенесли асфіксію:

- ступінь енергетичних дисфункцій шляхом цитохімічного аналізу ферментного стану клітин периферійної крові – СДГ та ЛДГ;
- метаболізм ОА за сумарною кількістю аніонів  $\text{NO}_2^-$  та  $\text{NO}_3^-$ , враховуючи вплив ОА на ендотеліальну дисфункцію;
- ступінь порушення проникливості мембран нейроцитів або/ї їх руйнування (на основі рівня НСЕ та КФК-ВВ);

- ступінь активації прозапальних та протизапальних цитокінів IL-1 $\beta$  та IL-6, роль яких у патогенезі гіпоксії на сьогоднішній день су-перечливою достеменно не визначено;
- роль генетичної детермінанти у розвитку постасфіктичних пору-шень ЦНС (шляхом дослідження алельного поліморфізму генів GSTT1 та GSTM1).

На основі отриманих результатів було вирішено вибудувати оновле-ну та удосконалену схему патогенезу неврологічних змін при асфіксії.

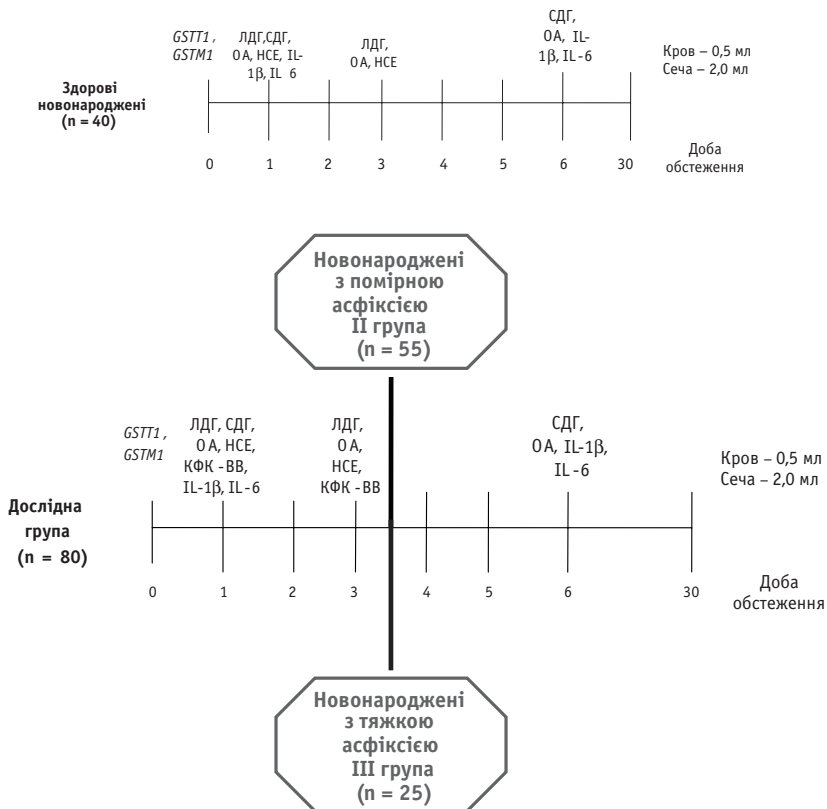
Згідно із вибраною програмою дослідження, у I групу були віді-брані здорові новонароджені (n = 40), у II групу – новонароджені з помірною асфіксією (n = 55), у III – з тяжкою асфіксією (n = 25) (рис. 5.1), (додаток Е).

## **5.1. Вивчення енергетичного метаболізму у новонароджених, які перенесли асфіксію, за показниками рівня активності лактатдегідрогенази та сукцинатдегідрогенази**

Найбільш суттєвою вадою нервової тканини у новонароджених із ас-фіксією є киснева недостатність. Два основні механізми патогенезу гіпоксії – асфіксія та ішемія – призводять до порушення обміну кис-ню й вуглекислоти, що, у свою чергу, викликає метаболічні розлади (зокрема, ацидоз) і фізіологічне порушення церебральної перфузії [20, 107]. Серед найвідоміших механізмів ураження мозку при ГІЕ треба назвати місцеві порушення в обміні макроергічних з'єднань, надмірне переокислення ліпідів, порушення Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-АТФазної активності, позаклітинне накопичення K<sup>+</sup> та внутрішньоклітинне накопичення Ca<sup>2+</sup>, внутрішньоклітинний ацидоз та порушення обмі-ну нейротрансмітерів [50]. У фаховій літературі описано суперечли-ві погляди стосовно того, як впливає на нервову систему при асфіксії зниження рівня АТФ при гіпоксії та відсутність такого впливу [563–565].

Наші попередні експериментальні дослідження (розділ 3) показа-ли, що у тварин в умовах штучно створеної гіпоксії спостерігаються значні порушення енергетичного метаболізму, зокрема зменшується кількість мітохондрій на тлі швидкого зростання кількості пошкод-жених органел у нейронах стовбура мозку, фіксується так званий

## Динаміка основних змін метаболізму у новонароджених, які перенесли асфіксію



**Рисунок 5.1. Дизайн дослідження**

структурний дистрес мітохондрій, який характеризується відсутністю нових форм цих структур.

Саме в мембрані мітохондрій локалізована система біологічного окислювання, яка здійснює дегідування органічних субстратів і послідовне перенесення відновлювальних еквівалентів на кисень через ряд переносників-транспортів – електронів та протонів і утворює дихальний ланцюг мітохондрій, компонентами якого, поряд із НАДФ-дегідрогеназою, коензимом-Q (убіхінон), цитохромами (b, c, c<sub>1</sub>, a, a<sub>3</sub>), залізо-сірковими білками, є і СДГ. СДГ окислює янтар-

ну кислоту, входить до складу молекулярного комплексу сукцинат-коензим Q-редуктази, відповідає за синтез АДФ, АТФ у ланцюгу окисного фосфорилування [128]. Фермент ЛДГ, як і СДГ, бере участь у циклі Кребса та відповідає за синтез АТФ і в кінцевому результаті – за окислювально-відновні процеси в тканинах організму, в тому числі й у головному мозку [129].

Тому для доведення енергетичного порушення метаболізму у новонароджених із асфіксією нами було проведено дослідження загальної активності ЛДГ та СДГ дітей обстежуваних груп.

Дослідження показало, що у дітей із помірною асфіксією в першу добу життя спостерігається значно вищий рівень ЛДГ, ніж у здорових дітей (769,4 Од/л проти 211,35 Од/л,  $p < 0,05$ ). Водночас у новонароджених із тяжкою асфіксією рівень активності ЛДГ є істотно нижчим, ніж у немовлят із помірною асфіксією (352,84 Од/л проти 769,4 Од/л,  $p < 0,05$ ), але й істотно вищим, ніж у здорових новонароджених (211,35 Од/л,  $p < 0,05$ ) (рис. 5.2).

На нашу думку, вищий рівень ЛДГ у дітей з помірною асфіксією пояснюється їх підвищеними енергетичними потребами внаслідок гіпоксії, а у дітей із тяжкою асфіксією – виснаженням компенсаторно-приспосувальних механізмів забезпечення клітин енергією.

Упродовж раннього неонатального періоду у здорових дітей рівень активності ЛДГ зменшується, але ці зміни не мають статистичного значення (див. рис. 5.2.). У новонароджених із помірною асфіксією рівень активності ЛДГ також суттєво не зменшується і залишається високим, і разом з тим значно вищим, ніж у здорових дітей (658,0 Од/л проти 187,75 Од/л,  $p < 0,05$ ). Зафіксовані зміни свідчать про пролонгацію дисенергетичного метаболізму та підвищену потребу клітин у забезпеченні енергією у новонароджених із помірною асфіксією упродовж раннього неонатального періоду.

У новонароджених із тяжкою асфіксією рівень активності ЛДГ мав тенденцію до зниження (352,84 Од/л проти 315,0 Од/л,  $p > 0,05$ ), але залишався істотно вищим, ніж у здорових новонароджених (211,35 Од/л проти 187,75 Од/л,  $p < 0,05$ ), та меншим, ніж у немовлят із помірною асфіксією (769,4 Од/л проти 658,0 Од/л,  $p > 0,05$ ). На нашу думку, це свідчить про глибину дисенергетичного метаболізму й відсутність резервних, адаптаційних і компенсаторних механізмів у новонароджених із тяжкою асфіксією.

Таким чином, у дітей із помірною асфіксією упродовж раннього неонатального періоду спостерігається підвищена активність ферменту ЛДГ, задіяного в окисленні L-аргініну в пировиноградну кис-

Динаміка основних змін метаболізму  
у новонароджених, які перенесли асфіксію

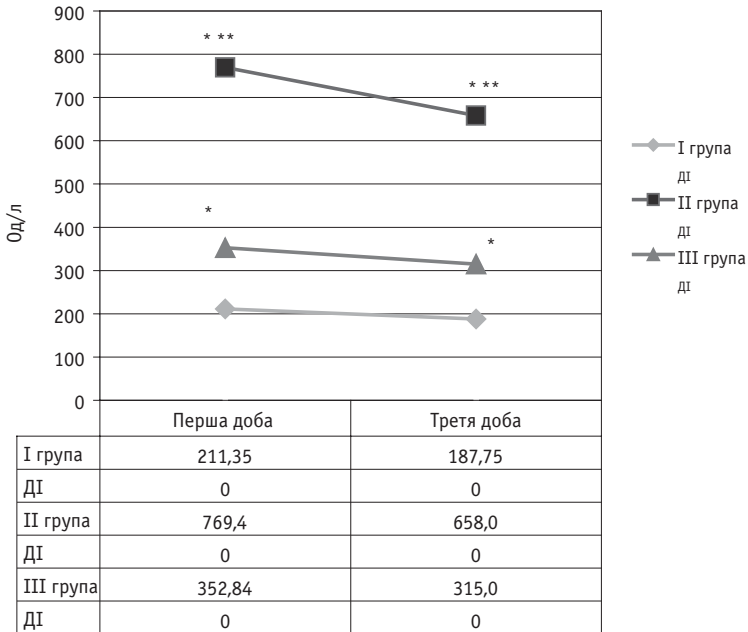


Рисунок 5.2. Загальна активність ЛДГ у дітей обстежених груп упродовж раннього неонатального періоду, Од/л

Примітки:

\*  $p < 0,05$  відносно показників у дітей першої групи;

\*\*  $p < 0,05$  відносно показників у дітей другої групи.

лоту, СДГ й інших ферментів, і є каталізатором циклу трикарбонових кислот. Найімовірніше, це обумовлено підвищенням енергетичного метаболізму клітин та збільшенням їх потреби в енергетичних субстратах. У новонароджених із тяжкою асфіксією активність цього ферменту є істотно нижчою, що свідчить про глибокі дисенергетичні порушення в клітині під дією гіпоксії.

Як відомо, СДГ – це компонент дихального ланцюга мітохондрій [127], тому дослідження активності вказаного ферменту є важливими для розуміння цитоенергетичного метаболізму у новонароджених із асфіксією. Лімфоцити – це клітини, які не тільки виконують функції

імунного захисту, але є ще елементами єдиної інформаційної системи, яка достовірно відображає стан організму в певний проміжок часу або під дією тих чи інших чинників. За даними досліджень С. Ц. Васильєва та співавторів ферментативний статус лімфоцитів у першу годину після народження на 2/3 обумовлений тривалістю другого і третього періоду, а також пологів, які є стресом для новонародженого та викликають короточасну активацію СДГ із поступовим подальшим зниженням активності [566].

Вивчення активності СДГ показало, що у здорових новонароджених у першу добу життя переважають лімфоцити з середньою та високою активністю зазначеного ферменту, зокрема, кількість клітин із високою (20 та більше гранул) активністю (400,37 гранули) є значно більшою, ніж клітин з помірною (10–19 гранул) (223,0 гранул,  $p < 0,05$ ) та низькою активністю (0–9 гранул) (169,0 гранул,  $p < 0,05$ ) порівняно із кількістю клітин з високою та помірною активністю (табл. 5.1). На відміну від дітей I групи, у новонароджених II групи кількість клітин із помірною та низькою активністю суттєво не відрізнялась (відповідно, 166,51 та 163,75 гранули,  $p > 0,05$ ) на тлі істотного переважання у них клітин із високою активністю (відповідно, 371,33 проти 166,5 гранули,  $p < 0,05$  та 163,75 гранули,  $p < 0,05$ ).

Що стосується дітей із тяжкою асфіксією, то дослідженням не виявлено суттєвої різниці в кількості клітин з низькою (150,0 гранул), помірною (134,2 гранули) та високою активністю (289,4 гранули),  $p > 0,05$ . У новонароджених із помірною та тяжкою асфіксією виявлено набагато нижчу кількість клітин із високою активністю СДГ (371,33 та 289,4 гранули), порівняно з кількістю таких клітин у здорових дітей (400,37),  $p < 0,05$ .

Кількість клітин із високою активністю (див. табл. 5.1) та показник активності СДГ у дітей з тяжкою асфіксією виявився значно нижчим, ніж у дітей з помірною асфіксією ( $p < 0,05$ ) (рис. 5.3).

Цитохімічний аналіз показав, що у дітей із тяжкою асфіксією накопичення формазану в лімфоцитах більше концентрується в ядрі (рис. 5.4), на відміну від здорових новонароджених, у яких даний барвник накопичувався більше у гранулах цитоплазми (рис. 5.5). Можна припустити, що при тяжких гіпоксичних ураженнях саме зміни ядер лімфоцитів свідчать про глибокі органічні зміни в клітині.

Таким чином, у першу добу життя в дітей із асфіксією пригнічується активність СДГ, яка залежить від тяжкості асфіксії. Отже, у немовлят із тяжкою асфіксією спостерігається неадекватне реагування



Динаміка основних змін метаболізму  
у новонароджених, які перенесли асфіксію

адаптаційно-компенсаторних механізмів на гіпоксію, що підтверджується набагато нижчим рівнем активності СДГ порівняно зі здоровими новонародженими, у яких спостерігається збільшення кількості клітин із високою активністю (20 і більше гранул) у відповідь на стресовий фактор, яким є пологи.

**Таблиця 5.1.** Активність сукцинатдегідрогенази лімфоцитів у новонароджених обстежуваних груп у першу та шосту добу життя (розрахунок на 50 клітин)

Групи	Середня кількість клітин із різною активністю (перша доба)			Середня кількість клітин із різною активністю (шоста доба)		
	0–9 (кількість гранул у клітині)	10–19 (кількість гранул у клітині)	20 і більше (кількість гранул у клітині)	0–9 (кількість гранул у клітині)	10–19 (кількість гранул у клітині)	20 і більше (кількість гранул у клітині)
I (n = 30)	169,00 95% ДІ 156,29 181,71	223,00 95% ДІ 181,53 264,47	400,37 95% ДІ 366,87 433,88	183,00 95% ДІ 179,84 186,16	47,00# 95% ДІ 38,32 55,68	233,00# 95% ДІ 221,22 244,78
II (n = 55)	163,75 95% ДІ 156,30 171,20	166,51 95% ДІ 112,01 220,99	371,33 95% ДІ 320,97 421,70	178,22 95% ДІ 168, 13 188,33	34,27# 95% ДІ 23,12 45,4	220,00# 95% ДІ 195,56 244,44
III (n = 25)	150,00 95%ДІ 124,5 177,9	134,24* 95%ДІ 101,73 166,73	289,40* ** 95%ДІ 121,6 257,2	183,52 95%ДІ 172,65 194,34	0#	0#

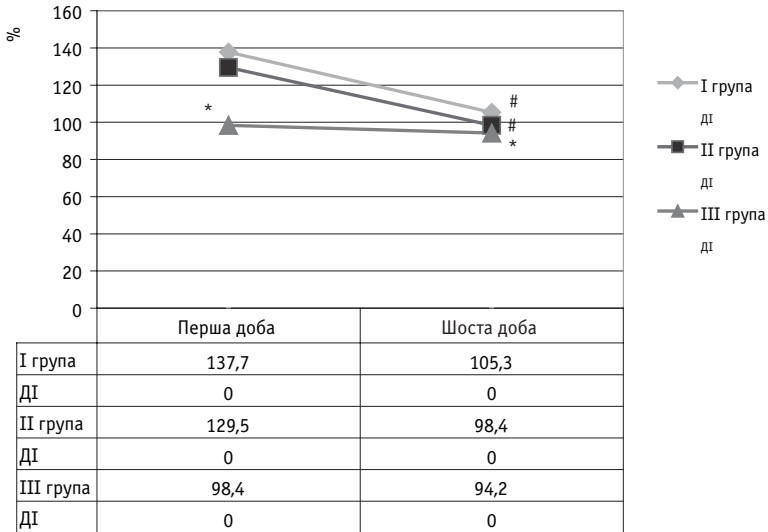
Примітки:

\*  $p < 0,05$  відносно показника у немовлят I групи;

\*\*  $p < 0,05$  відносно показника у немовлят II групи;

#  $p < 0,05$  відносно показника у дітей в першу добу життя.

На нашу думку, депресія СДГ при тяжкій асфіксії спричиняє подальшу неадекватну реакцію лімфоцитів на будь-яку зовнішню дію та підкреслює глибину і тяжкість метаболічних розладів.



**Рисунок 5.3.** Динаміка змін індексу активності СДГ у дітей обстежених груп упродовж раннього неонатального періоду, %

Примітки:

\*  $p < 0,05$  відносно показника у здорових дітей;

#  $p < 0,05$  відносно показника у першу добу життя.

На шосту добу у здорових новонароджених спостерігається суттєве зменшення кількості клітин із помірною активністю (223,0 гранул проти 47,0,  $p < 0,05$ ) та високою активністю (400,4 гранули проти 223,0,  $p < 0,05$ ) на тлі однакової кількості клітин із низькою активністю (169,0 та 183,0 гранул,  $p > 0,05$ ) (див. табл. 5.1). У новонароджених із помірною асфіксією впродовж раннього неонатального періоду також констатовано істотне зменшення кількості клітин із помірною активністю (166,5 гранули проти 34,27,  $p < 0,05$ ) та високою активністю (371,3 гранули проти 220,0,  $p < 0,05$ ) на тлі однакової кількості клітин із низькою активністю. У новонароджених із тяжкою асфіксією виявлено повне виснаження активності СДГ у лімфоцитах, що підтверджується відсутністю клітин із помірною та високою активністю гранул на тлі незмінної кількості гранул із низькою активністю.

Як бачимо на рисунку 5.3, у здорових дітей та дітей із помірною асфіксією на шосту добу життя індекс активності СДГ істотно зменшується, відповідно, 137,7 гранули проти 105,3 ( $p < 0,05$ ) та 129,5 гранули проти 98,4 ( $p < 0,05$ ), тоді як у дітей із тяжкою асфіксією він залишається на тому ж самому рівні: 98,4 та 94,2 гранули ( $p > 0,05$ ) (див. рис. 5.3), що також може свідчити про виснаження компенсаторних реакцій у зазначеної категорії дітей.

Таким чином, у новонароджених дітей внаслідок перенесеної тяжкої асфіксії відбуваються значні порушення цитоенергетичного метаболізму, що підтверджується зменшенням індексу активності та кількості клітин із помірною та високою активністю (за числом гранул у клітині). На шосту добу життя у лімфоцитах новонароджених із тяжкою асфіксією не було виявлено клітин із помірною та високою активністю, тоді як у здорових новонароджених ці показники залишалися на високому рівні.

Отримані дані схожі з результатами наших експериментальних досліджень, у ході яких у тварин з тяжкою гіпоксією було виявлено значно більшу кількість зруйнованих мітохондрій, ніж у інтактних тварин. При цьому спостерігалось збереження тільки оболонки мітохондрій та фіксувалися усі стадії розрушення мітохондрій і збереження тільки їх оболонки, що є свідченням наявності в клітинах мозкової тканини експериментальних тварин структурного дистресу органел. У дітей з тяжкою асфіксією також спостерігається мітохондріальний дистрес, який призводить до тяжкого порушення енергозабезпечення клітин, а це, у свою чергу, може стати причиною апоптозу або некрозу клітин.

## **5.2. Дослідження активності сумарних нітритів та нітратів ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) у новонароджених, які перенесли асфіксію**

У наші дні оксид азоту (ОА) розглядається як перший представник нового класу сигнальних молекул, які сприяють міжклітинній комунікації та регулюванню великої кількості функцій у різних тканинах і системах організму.

Донедавна вважали, що ОА в організмі людини може утворюватися тільки із L-аргеніну за участю ферментів NO-синтезас (NOS), гени яких знаходяться на 7-й, 12-й та 17-й хромосомах [567, 568].

Однак зараз відомі факти, які свідчать про можливість продукування ОА іншим шляхом, зокрема – й без участі NOS. Виявлено також, що нітритний шлях утворення ОА постійно спостерігається в ішемізованих і постішемізованих тканинах [569].

Думки дослідників про дію ОА на організм хворого суперечливі. Одні вважають, що ОА здійснює цитоксичний вплив на клітини людського організму при різних захворюваннях [570–572]. Інші – що ОА не є токсичною для людини речовиною, оскільки він синтезується організмом безперервно протягом усього життя [573]. Експериментально доведено корисну роль ОА в адаптації організму до дії факторів зовнішнього середовища [574].

Відомо, що в механізмах адаптації до гіпоксії та ураження ЦНС суттєву роль відіграє саме ОА. Синтезований ОА виводиться у вигляді  $\text{NO}_2^-$  та  $\text{NO}_3^-$  в основному (95%) із сечею [575].

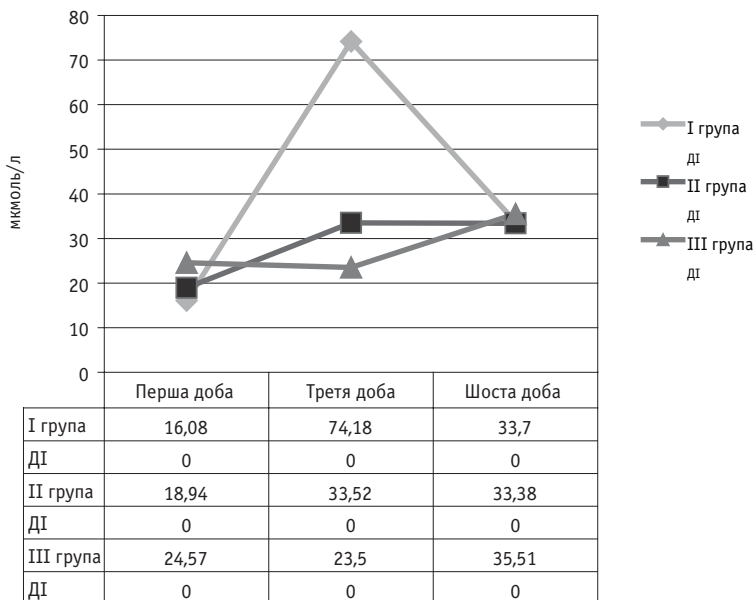
Аніони  $\text{NO}_2^-$  та  $\text{NO}_3^-$  є кінцевими продуктами метаболізму ОА в організмі людини, в якому кожна молекула NO перетворюється в кінці метаболічного шляху на  $\text{NO}_2^-$  або на  $\text{NO}_3^-$  [17, 28]. ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) відіграють важливу роль як нейромедіатори в регуляції судинного тону, в кровопостачанні життєво важливих органів новонародженого, зокрема мозку, та в його постнатальній адаптації [576].

Із матеріалів, опублікованих у ряді наукових праць [569, 576–578], можна зробити висновок, що величина сечової екскреції  $\text{NO}_2^-$  та  $\text{NO}_3^-$  адекватно відображає синтез ОА в організмі людини. Отже, за масою азоту, що міститься в сечі в складі  $\text{NO}_2^-$  та  $\text{NO}_3^-$ , можна судити про кількість ОА, синтезованого організмом.

Дослідження екскреції нітратів та нітритів (рис. 5.6) у здорових немовлят показало низький рівень ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) відразу після народження з істотним збільшенням цього показника у третю добу життя (16,08 та 74,18 мкмоль/л відповідно,  $p < 0,05$ ) та зниженням на шосту добу (відповідно: 74,18 та 33,70 мкмоль/л,  $p < 0,05$ ). Зважаючи на роль ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) в регулюванні мікроциркуляції, варто розглядати високий рівень продукування ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) як необхідну умову для повноцінної адаптації новонародженого в період суттєвої перебудови гемодинаміки та глибоких метаболічних змін на рівнях тканин і органів.

Як свідчать результати обстеження (див. рис. 5.6), у немовлят із тяжкою асфіксією відразу після народження спостерігається децю вищий рівень ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) порівняно з дітьми I та II груп ( $p > 0,05$ ), а також широкий діапазон довірчих інтервалів. Згідно із висновками багатьох фахівців, у відповідь на гіпоксію продукування ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) посилю-

Динаміка основних змін метаболізму  
у новонароджених, які перенесли асфіксію



**Рисунок 5.6. Вміст продуктів метаболічного перетворення ОА  
в сечі обстежених немовлят (мкмоль/л)**

Примітка:

\*  $p < 0,05$  відносно показників у здорових дітей.

ється, що сприяє підтримці кальцієвого гомостазу клітин і захисту їх від розрушення [30, 31, 86]. Але за тривалого гіпоксичного стану продукування ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) із L-аргініну ослаблюється. Підтвердженням цього, на нашу думку, є відсутність істотного збільшення цього показника у немовлят із тяжкою асфіксією на третю добу, порівняно з першою добою. У новонароджених із помірною асфіксією істотне збільшення ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) фіксується на третю добу, але рівень ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) у них набагато нижчий, ніж у здорових немовлят ( $p < 0,05$ ). У шосту добу ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) у новонароджених із помірною асфіксією залишається на тому самому рівні ( $p > 0,05$ ), а у немовлят із тяжкою асфіксією збільшується значно підвищується ( $p < 0,05$ ), тоді як у здорових немовлят суттєво знижується ( $p < 0,05$ ). Підвищення

рівня ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) у немовлят із тяжкою асфіксією на шосту добу свідчить про тяжкість дисфункції енергетичного гомеостазу, та, можливо, пролонгацію ендотеліальної дисфункції за рахунок збільшення вмісту ОА. Те, що продукування ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) у новонароджених з тяжкою асфіксією на третю добу не підвищується, а на шосту добу зростає, на нашу думку, призводить до значної гемодинамічної перебудови, ступенем якої визначаються характер та швидкість постнатальної адаптації при такому патологічному стані.

Таким чином, у здорових немовлят на третю добу після народження суттєво підвищується сумарний рівень ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) в сечі, що можна трактувати як короточасну компенсаторну реакцію пристосування до нових умов, а на шосту добу рівень ОА у новонароджених помітно знижується. У немовлят із помірною асфіксією спостерігається суттєве підвищення сумарного рівня ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) на третю добу, яке фактично не змінюється до шостої доби. Для дітей із тяжкою асфіксією характерним є підвищення рівня ОА лише на шосту добу за відсутності його зростання на третю добу.

### **5.3. Дослідження маркерів підвищеної проникливості клітинних мембран (НСЕ, КФК-ВВ) у новонароджених, які перенесли асфіксію**

Відомо, що надмірне утворення метаболітів ОА та неконтрольоване генерування активних форм кисню створюють передумови для синтезу пероксинітриду, з дією якого пов'язано ушкодження білків. Саме нітрозилування сульфгідрильних центрів у білках є найбільш характерною особливістю модифікуючої дії ОА та пероксинітриду [579]. Кінцевим результатом описаних ефектів є пошкодження клітинних мембран та розрушення нервової клітини [580]. Можливо, при гіпоксії поряд із внутрішньоклітинним накопиченням  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  та подальшим набряком і набуханням нейрона [20] ОА запускає каскад відстрочених метаболічних порушень у мембрані і в плазмі нервової клітини, знижує вміст фосфоліпідів (унаслідок активації фосфоліпаз) у клітинній мембрані та збільшує концентрацію ненасичених жирних кислот (зокрема, арахідонової) з подальшим вивільненням вільних радикалів та активацією простагландинів, тромбоксанів, лейкотриєнів, протеаз, ліпаз та протеїнкази С [581]. Таким чином, ймовірно, що енергодефіцит може бути пусковим

механізмом у каскаді метаболічних змін, які призводять спочатку до підвищення проникливості клітинних мембран, а потім до розрушення клітин шляхом некрозу або апоптозу.

Ці припущення підтверджені нашим експериментальним дослідженням, у ході якого в структурі мозку щуренят в умовах застосування експериментальної моделі тяжкої гіпоксії було виявлено перичелюлярний та периваскулярний набряк, спонгіозні вогнища і вогнища некрозу, з явищами апоптозу й апоневрозу.

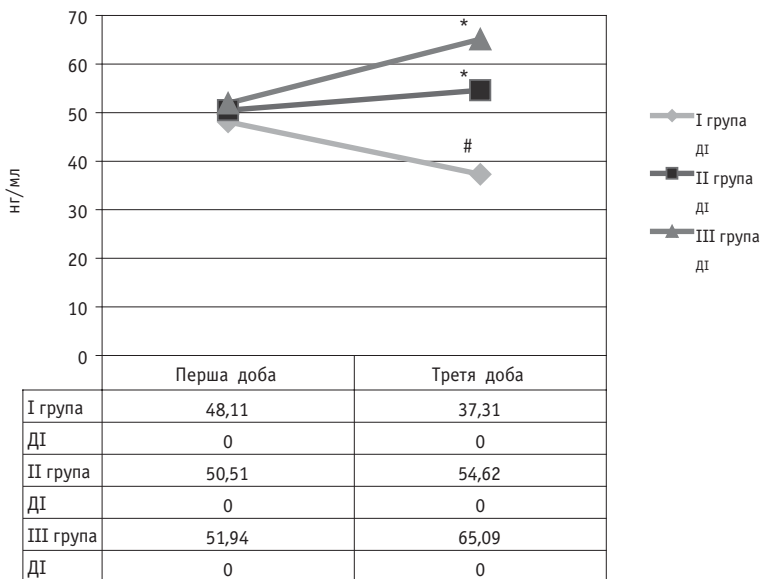
Тому ми визнали за доцільне проаналізувати взаємозв'язок між тяжкістю асфіксії у новонароджених та активністю ферментів, що свідчать про підвищену проникливість нейронів або їх загибель.

Згідно з даними досліджень вітчизняних та зарубіжних фахівців, найбільш раннім маркером, який відображає розрушення астроцитів при ішемічно-гіпоксичному ураженні нервової тканини, є підвищення рівня НСЕ [582–585]. Тому нами було проаналізовано вміст зазначеного білка у дітей з асфіксією різного ступеня тяжкості.

Проведене дослідження дало змогу стверджувати, що істотних відмінностей у показниках рівня НСЕ як у здорових дітей, так і в дітей з помірною або тяжкою асфіксією відразу після народження немає (рис. 5.7).

Так, у немовлят, які перенесли помірну асфіксію, рівень НСЕ становив 50,51 нг/мл, тяжку асфіксію – 51,94 нг/мл, у здорових – 48,11 нг/мл,  $p > 0,05$ . Однорідність отриманих результатів у обстежених групах, ймовірно, свідчить про те, що в першу добу життя адаптація до зовнішнього середовища відбувається з однаковим навантаженням як у дітей з асфіксією, так і без неї, а компенсаторні механізми антиоксидантного захисту (АОЗ) та ПОЛ – в стані однакового напруження. Оскільки сам показник НСЕ є маркером тяжкості ураження нейронів, то можна припустити, що зміни у нервових клітинах головного мозку, як при помірній, так і при тяжкій асфіксії проходять в однаковому напрямі.

У динаміці (на третю добу від народження) неонатального періоду у здорових дітей рівень НСЕ порівняно з першою добою помітно знизився і становив 37,31 нг/мл проти 48,11 нг/мл ( $p < 0,05$ ). Водночас у дітей, які перенесли помірну асфіксію, рівень НСЕ залишається таким самим, як і в першу добу, відповідно: 54,62 нг/мл проти 50,51 нг/мл ( $p > 0,05$ ), та істотно вищим, ніж у здорових немовлят на третю добу ( $p < 0,05$ ). У новонароджених із тяжкою асфіксією рівень НСЕ на третю добу суттєво не збільшився порівняно з першою добою, відповідно: 65,09 нг/мл проти 51,94 нг/мл ( $p > 0,05$ ), і був значно вищим,



**Рисунок 5.7. Динаміка змін рівня НСЕ у дітей обстежених груп упродовж раннього неонатального періоду, нг/мл**

Примітки:

\*  $p < 0,05$  відносно показника у здорових дітей;

#  $p < 0,05$  відносно показника у першу добу життя.

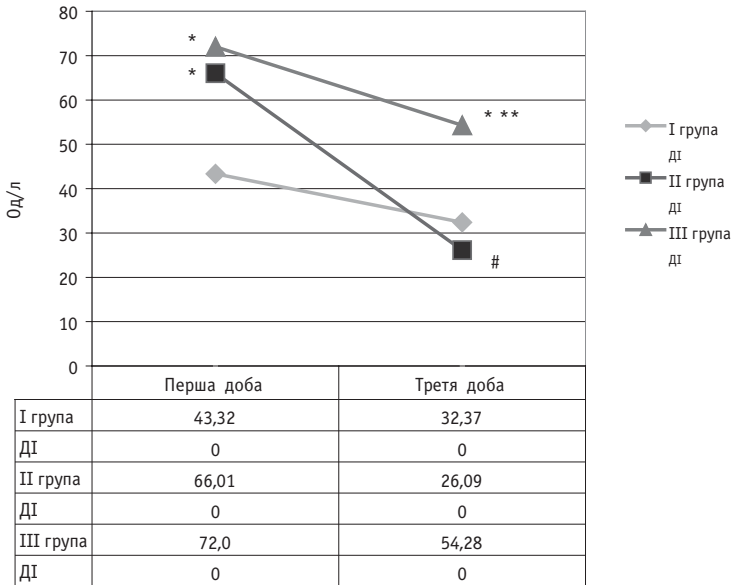
ніж у здорових дітей, відповідно: 65,09 нг/мл проти 37,31 нг/мл ( $p < 0,05$ ). Згідно з отриманими даними, підвищення рівня НСЕ на третю добу життя дає підстави припустити, що саме в цей період відбуваються органічні зміни в клітинах нейрокитів, обумовлені перенесеною асфіксією.

Відомо, що гіпоксичні процеси є причиною структурних порушень мембран клітин мозку та проникливості гематоенцефалічного бар'єру. Внаслідок пошкодження мембран мозкових клітин стає можливим проникнення в сироватку крові КФК-ВВ. Саме поява в сироватці крові КФК-ВВ-фракції та різний ступінь її накопичення може слугувати маркером ушкодження нейрокитів ЦНС.

Дослідженням виявлено, що показник КФК-ВВ у новонароджених I групи в першу добу життя становив 43,32Од/л. У не-



**Динаміка основних змін метаболізму  
у новонароджених, які перенесли асфіксію**



**Рисунок 5.8. Динаміка змін КФК-ВВ у новонароджених у ранній неонатальний період, Од/л**

Примітки:

\*  $p < 0,05$  – відносно показника у здорових дітей;

\*\*  $p < 0,05$  – відносно показника у дітей другої групи;

#  $p < 0,05$  – відносно показника у дітей на першу добу.

мовлят II групи він був набагато вищим, ніж у дітей I групи і становив 66,01 Од/л ( $p < 0,05$ ). У немовлят III групи рівень КФК-ВВ у першу добу також був значно вищим, ніж у дітей I групи ( $72,0 \pm 12,14$  Од/л), але істотно не відрізнявся від цього показника у немовлят II групи (рис. 5.8).

Таким чином, у немовлят з асфіксією у першу добу життя рівень КФК-ВВ є істотно вищим, ніж у здорових дітей, що свідчить про високу діагностичну цінність КФК-ВВ як раннього маркера гіпоксичного ураження мозку.

На третю добу у новонароджених I групи рівень КФК-ВВ суттєво не знизився і становив 32,37 Од/л ( $p > 0,05$ ), немовлят із помірною асфіксією (II група) знизився порівняно з першою добою майже

вдвічі (26,09 Од/л проти 66,01 Од/л,  $p < 0,05$ ) і наблизився до показника у дітей I групи (26,09 Од/л та 32,37 Од/л,  $p > 0,05$ ). У немовлят III групи рівень цього ферменту дещо знизився, але залишався високим і при цьому значно вищим, ніж у здорових новонароджених та дітей із помірною асфіксією (54,28 Од/л проти 32,37 Од/л та 26,09 Од/л,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, дослідження вмісту ферментів показало, що у дітей із тяжкою асфіксією відразу після народження проникливість мембран нейронів зростає, про що свідчить значно вищий рівень КФК-ВВ у зазначеній категорії дітей, ніж у здорових немовлят та уражених помірною асфіксією. У третю добу життя підвищена проникливість клітинних мембран зберігається, про що свідчить значно більша активність НСЕ у дітей з тяжкою асфіксією, ніж у здорових дітей та дітей із помірною асфіксією.

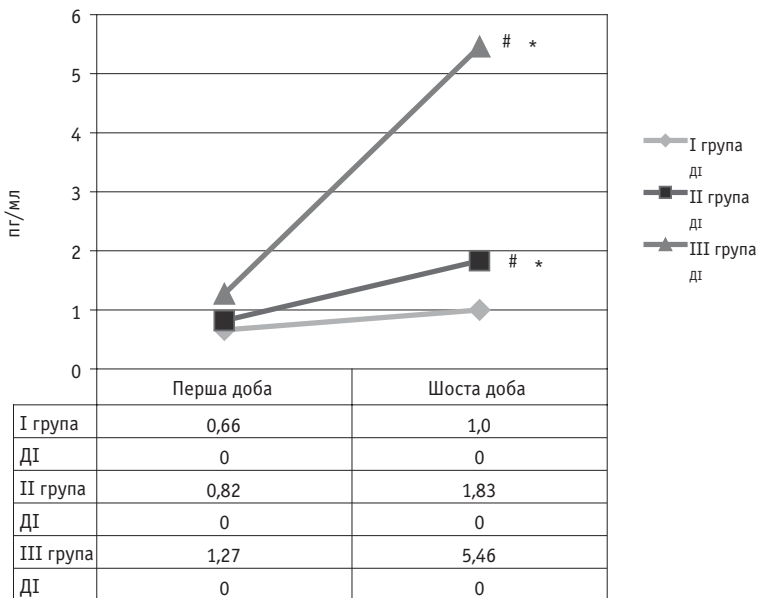
## **5.4. Дослідження IL-1 $\beta$ та IL-6 у новонароджених, які перенесли асфіксію, в динаміці раннього неонатального періоду**

Відомо, що гіпоксія та ішемія сприяють розвитку декомпенсованого оксидантного стресу, який запускає цілу низку метаболічних реакцій та сприяє синтезу цитокінів IL-1 $\beta$  і IL-6. IL-1 $\beta$  належить до основних протизапальних цитокінів і продукується макрофагами та фагоцитами, а також лімфоцитами, фібробластами й епітеліальними клітинами. Гіперпродукування IL-1 $\beta$  на системному рівні може призвести до катастрофічних порушень гемодинаміки. Саме IL-1 $\beta$  є одним із головних посередників у біологічній реакції клітин на пошкодження тканин. [275, 276].

IL-6 – це глікопротеїн, що продукується як лімфоцитами, так і нелімфоїдними клітинами. Він регулює імунну та гострофазну реакцію, запалення, онтогенез та гемопоез. Висновки про діагностичне значення рівня цитокінів у плазмі крові при гіпоксично-ішемічних ураженнях при асфіксії підтверджуються не всіма авторами [279].

Дослідження рівня цитокінів показало, що у дітей із помірною асфіксією в першу добу життя рівень IL-1 $\beta$  суттєво не відрізнявся від цього показника у здорових немовлят ( $p > 0,05$ ). А у немовлят із тяжкою асфіксією рівень IL-1 $\beta$  був значно вищим, ніж у новонароджених I та II груп,  $p < 0,05$  (рис. 5.9).

**Динаміка основних змін метаболізму  
у новонароджених, які перенесли асфіксію**



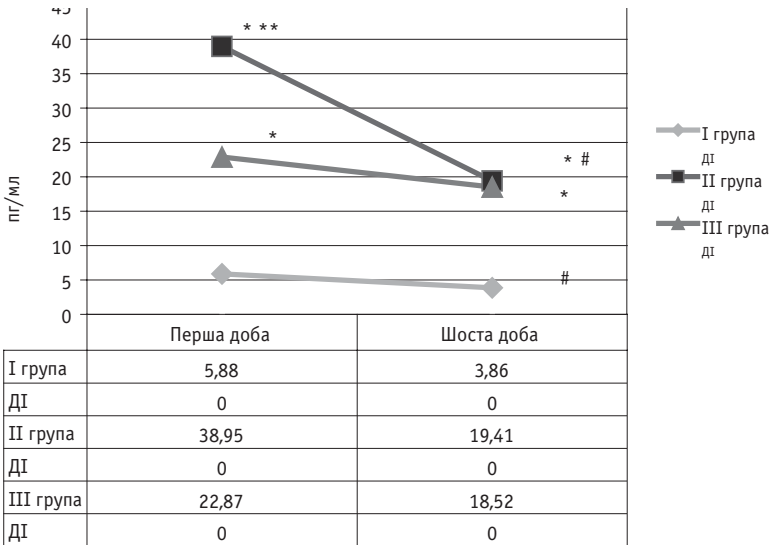
**Рисунок 5.9. Рівень ІЛ-1β у новонароджених, які перенесли асфіксію, в динаміці раннього неонатального періоду, пг/мл**

Примітки:

\*  $p < 0,05$  відносно показника у здорових дітей;

#  $p < 0,05$  відносно показника у дітей на першу добу життя.

У динаміці раннього неонатального періоду (на шосту добу від народження) у дітей I групи ІЛ-1β, порівняно з першою добою, залишився на тому ж самому рівні і становив 1,00 пг/мл ( $p > 0,05$ ). У дітей II групи рівень ІЛ-1β суттєво зріс 1,83 пг/мл ( $p < 0,05$ ) та був набагато вищим, ніж у немовлят I групи на шосту добу ( $p < 0,05$ ). У новонароджених III групи рівень ІЛ-1β на шосту добу збільшився вдвічі й становив 5,46 пг/мл ( $p < 0,05$ ). Треба зазначити, що рівень ІЛ-1β у немовлят із тяжкою асфіксією на шосту добу є значно більшим, ніж у немовлят із помірною асфіксією ( $p < 0,05$ ) та у здорових немовлят ( $p < 0,05$ ). Згідно з отриманими даними, підвищення рівня ІЛ-1β на шосту добу життя дає підстави припустити, що саме в цей період відбуваються органічні зміни в клітинах нейротитів, обумов-



**Рисунок 5.10.** Рівень ІЛ-6 у новонароджених, які перенесли асфіксію, в динаміці раннього неонатального періоду, пг/мл

Примітки:

\*  $p < 0,05$  відносно показників у здорових дітей;

\*\*  $p < 0,05$  відносно показників у дітей другої групи;

#  $p < 0,05$  відносно показників у дітей на першу добу життя.

лені перенесеною асфіксією, тому що саме ІЛ-1 $\beta$  діє в мозку як медіатор захисної відповіді дитини на травму або гіпоксію, спричиняє набряк мозку та ураження віддалених ділянок кори мозку у стріатумі. Отримані нами результати збігаються із зафіксованими в інших наукових публікаціях даними, які свідчать про поступове зростання концентрації ІЛ-1 $\beta$  в зоні інфаркту при хронічному запаленні [19].

ІЛ-6 – один із білків міжклітинної взаємодії, який секретується під час запалення і по-різному впливає на різні системи організму. Його можна розглядати як прозапальний, так і протизапальний цитокін.

У першу добу нами було виявлено істотно вищий рівень ІЛ-6 у немовлят II групи, ніж у дітей I групи. У новонароджених III групи на першу добу життя він був значно нижчим, ніж у немовлят II групи і

становив 22,87 (95% ДІ 18,75 : 26,99) пг/мл проти 38,95 (95% ДІ 35,52 : 42,37) пг/мл,  $p < 0,05$  (рис. 5.10).

На шосту добу у новонароджених I групи рівень IL-6 помітно знизився і становив 3,86 (95% ДІ 2,95 : 4,76) пг/мл,  $p < 0,05$  (див. рис. 5.10). У немовлят II групи нами зафіксовано подібні показники, тобто рівень IL-6 знижується майже вдвічі й становить 19,41 (95% ДІ 17,57 : 21,25) пг/мл,  $p < 0,05$ , але рівень його на шосту добу залишається набагато вищим, ніж у немовлят I групи ( $p < 0,05$ ). У дітей III групи IL-6 залишається на тому самому рівні (18,52 (95% ДІ 16,37 : 20,68) пг/мл,  $p < 0,05$ ) і є істотно вищим, ніж у немовлят I групи. На нашу думку, отримані дані свідчать про пролонгацію порушень гіпоксичного генезу у новонароджених із тяжкою асфіксією, так як саме IL-6 є одним із білків міжклітинної взаємодії, який секретується при запаленні, по-різному впливає на різні системи організму і в комплексі гіпоксично обумовлених метаболічних змін у новонародженого обумовлює порушення його подальшого неврологічного розвитку.

Узагальнюючи викладене вище, можна констатувати, що прозапальні цитокіни IL-1 $\beta$ , IL-6 відіграють вагомую роль у патогенезі асфіксії, зокрема, при асфіксії тяжкого ступеня рівень IL-1 $\beta$  є істотно вищим на шосту добу, ніж при помірній асфіксії та у здорових дітей. Рівень протизапального цитокіну IL-6 в першу добу життя є значно вищим у новонароджених з асфіксією, ніж у здорових немовлят, що може бути застосовано для ранньої діагностики ураження мозку.

## **5.5. Визначення генетичної детермінанти неврологічних уражень гіпоксичного генезу в новонароджених, які перенесли асфіксію**

Одним із найважливіших положень сучасної стратегії мінімізації післягіпоксичних мозкових ушкоджень у новонароджених є рання ідентифікація немовлят із високим ризиком розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії [276, 586].

Як показано в розділі 4, адаптація та реагування на гіпоксію у немовлят відбувається по-різному, що нерідко пояснюється не тільки локалізацією та тяжкістю патологічного процесу, але й індивідуальними особливостями дитини. Мозок кожного індивідуума має свої, тільки йому властиві (генетично детерміновані) структурні, функціональні, васкулярні, метаболічні та інші характеристики. З цих пози-

цій очевидним є суто індивідуальний потенціал компенсації. Отже, врахування індивідуальних особливостей кожної хворої дитини відіграє першорядну роль у процесах відновлення ЦНС [2].

Розпізнання первинної структури генома дало змогу по-новому подивитися на патофізіологічні зміни при асфіксії, а саме припустити, що у розвитку гіпоксичних уражень органів та систем певну роль відіграють генетичні фактори. Гени, точніше – їх поліморфні варіанти, визначають особливості індивідуальних реакцій організму на різні фактори навколишнього середовища. Генетичний поліморфізм, який призводить до повної відсутності білка або до появи ферментів зі зміненою, як правило, меншою активністю, є причиною значної індивідуальної варіабельності реакцій органів та систем на екзо- або ендогенний чинник.

З урахуванням виявленого нами мітохондріального дистресу у щуренят (розділ 3) при гіпоксії та енергетичного дисметаболізму в новонароджених дітей з асфіксією ми досліджували поліморфізм генів, які кодують систему прооксидантно-антиоксидантного захисту, а саме GSTT1, GSTM1. У здорових новонароджених делеційний поліморфізм гена GSTT1«-» було виявлено в  $20,0 \pm 6,32\%$  дітей, тоді як у новонароджених із тяжкою асфіксією – у значно більшій кількості ( $65,0 \pm 10,67\%$ ,  $p < 0,05$ ) дітей. Істотних розбіжностей у частоті поліморфних варіантів гена GSTT1«-» у здорових новонароджених та дітей з помірною асфіксією не було виявлено (табл. 5.2).

**Таблиця 5.2.** Частоти генотипів GSTT1 та GSTM1 у обстежених новонароджених

Групи	GSTT1				GSTM1			
	GSTT1«-»		GSTT1«+»		GSTM1«-»		GSTM1«+»	
	Аб.	%	Аб.	%	Аб.	%	Аб.	%
I n = 40	8	$20,0 \pm 6,32$	32	$80,0 \pm 6,32$	19	$47,50 \pm 7,90$	21	$52,50 \pm 7,90$
II n = 50	12	$24,0 \pm 6,04$	38	$76,0 \pm 6,04$	25	$50,0 \pm 7,07$	25	$50,0 \pm 7,07$
III n = 20	13	$65,0 \pm 10,67^*$	7	$35,0 \pm 10,67^*$	9	$45,0 \pm 7,04$	11	$55,0 \pm 7,04$

Примітки:

\*  $p < 0,05$  відносно немовлят I групи;

Аб – абсолютне значення.

Результати наших досліджень щодо частоти поліморфних варіантів генів *GSTT1* у здорових новонароджених у популяції збігаються із результатами, отриманими іншими дослідниками [42].

Аналізом частоти поліморфних варіантів генів *GSTM1*«-» у здорових новонароджених та дітей із помірною й тяжкою асфіксією істотних розбіжностей не виявлено (відповідно:  $47,5 \pm 7,9\%$ ,  $50,0 \pm 7,07\%$  та  $45,0 \pm 7,04$ ,  $p > 0,05$ ).

У ході багатьох досліджень ролі генетичної детермінанти у розвитку мультифакторіальних захворювань та патологічних станів було з'ясовано, що поєднання нефункціонального алеля гена *GSTT1* та нефункціонального алеля гена *GSTM1* з наявністю генотипу повільної ацетиляції у інших генах другої фази детоксикації пов'язане із підвищеним ризиком розвитку цих захворювань [587,588].

Тому ми дослідили частоту поєднання поліморфних варіантів досліджуваних нами генів у новонароджених I, II та III груп. Серед здорових новонароджених поєднання алельних генів *GSTT1*«-» / *GSTM1*«-» виявлено у  $10,0 \pm 4,74\%$  випадках, серед дітей із помірною асфіксією – у  $14,0 \pm 4,91\%$  випадках, серед дітей із тяжкою асфіксією – у  $35 \pm 10,67\%$  випадках, що значно більше, ніж у здорових дітей ( $p < 0,05$ ). Аналізом частоти поєднань генів *GSTT1*«+» / *GSTM1*«-» та *GSTT1*«-» / *GSTM1*«+» не виявлено істотних відмінностей між станом здорових дітей та дітей з помірною або тяжкою асфіксією (табл. 5.3).

**Таблиця 5.3. Розподіл поєднання алелів генів глутатіон-S-трансфераз у обстежених новонароджених**

Групи	<i>GSTT1</i> «+» / <i>GSTM1</i> «+»		<i>GSTT1</i> «+» / <i>GSTM1</i> «-»		<i>GSTT1</i> «-» / <i>GSTM1</i> «+»		<i>GSTT1</i> «-» / <i>GSTM1</i> «-»	
	Аб.	%	Аб.	%	Аб.	%	Аб.	%
I n = 40	17	$42,50 \pm 7,82$	15	$37,50 \pm 7,65$	4	$10,00 \pm 4,74$	4	$10,00 \pm 4,74$
II n = 50	16	$32,00 \pm 6,60$	20	$40,00 \pm 6,93$	7	$14,00 \pm 4,91$	7	$14,00 \pm 4,91$
III n = 20	6	$30,00 \pm 10,26$	2	$10,00 \pm 6,71$	5	$25,00 \pm 9,68$	7	$35,00 \pm 10,67^*$

Примітки:

\*  $p < 0,05$  відносно немовлят I групи;

Аб. – абсолютне значення.

Таким чином, виявлений нами розвиток делеційного поліморфізму гена *GSTT1*, а також поєднання *GSTT1*«-» / *GSTM1*«-» є фактором, який обумовлює важку асфіксію у дітей, на нашу думку, через порушення прооксидантного та антиоксидантного балансу.

Варто звернути увагу на результати дослідження щодо частоти делеційного поліморфізму гена *GSTT1*«-» у здорових новонароджених з акцентом на тому, що саме фізіологічне протікання пологів та правильний вибір тактики їх ведення у разі народження дітей із делеційним геном *GSTT1*«-» зможуть суттєво зменшити частоту тяжкої асфіксії та глибину неврологічних ускладнень.

Отримані результати доводять необхідність подальшого вивчення ролі генетичних факторів у розвитку тяжкої асфіксії для визначення основних генів та генів-модифікаторів, що дасть змогу розширити уявлення про молекулярні механізми розвитку цього патологічного процесу та розробити нові підходи до профілактики, лікування й прогнозування перебігу хвороби із визначенням ступеня тяжкості неврологічних розладів, що можуть виникати.

З урахуванням результатів, що засвідчують значно більшу частоту алейного поліморфізму гена *GSTT1*«-» у дітей із тяжкою асфіксією нами було проаналізовано кореляційні взаємозв'язки між делецією зазначеного гена та вмістом ферментів і білків, про які йдеться у цьому розділі, у новонароджених дослідних груп (рис. 5.11).

Проведений кореляційний аналіз показав, що існує помірний зворотний взаємозв'язок між делецією гена *GSTT1* та вмістом НСЕ у новонароджених дітей у першу добу життя ( $r = -0,34$ ) та вмістом КФК-ВВ на третю добу ( $r = -0,51$ ). З огляду на те, що саме ці речовини є маркерами підвищення проникливості клітинних мембран, можна стверджувати, що цей ген задіяний у кодуванні ферментів, які підвищують стабільність мембран при дії різних екзо- та ендогенних чинників, а в нашому дослідженні – при дії гіпоксії. На шосту добу життя було виявлено істотний помірний зворотний зв'язок між делецією гена *GSTT1* та рівнем  $IL-1\beta$  ( $r = -0,47$ ), цитокіном, продукування якого посилюється при порушенні цілісності клітин і який сам по собі може спричиняти апоптоз [208].

Також треба зазначити, що існує прямий зв'язок між делецією зазначеного гена та рівнем активності лімфоцитів на шосту добу життя ( $r = 0,45$ ), а делеція зазначеного гена призводить до енергодефіциту клітин упродовж усього раннього неонатального періоду.

Це явище можна пояснити результатами, які ми отримали в ході спостереження за щурами, підданими дії тяжкої гіпоксії – у них спо-



Динаміка основних змін метаболізму  
у новонароджених, які перенесли асфіксію

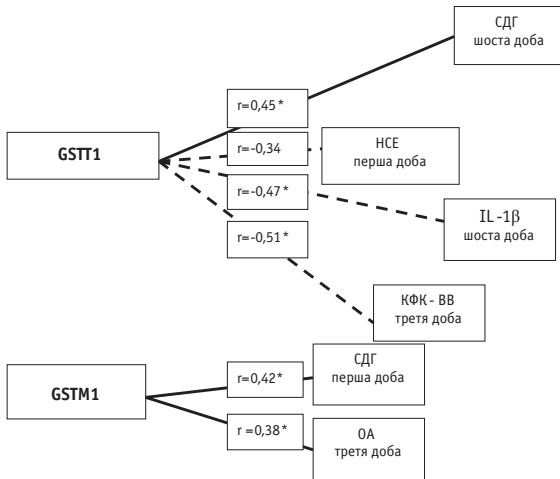


Рисунок 5.11. Кореляційні зв'язки між показниками делеційного поліморфізму генів GSTT1 і GSTM1 та білками і ферментами

Примітка:  
\*  $p < 0,05$ .

стерігалось руйнування стінок мітохондрій, тобто структур, у яких відбувається синтез АТФ. Це дає нам підстави вважати, що делеція саме цього гена у новонародженого може бути одним із головних чинників, який сприяє підвищенню проникливості мембран або навіть їх руйнуванню і, відповідно, може формувати індивідуалізоване реагування дитини на дію гіпоксії та, ймовірно, обумовлювати тяжкість неврологічних ушкоджень.

Що стосується GSTM1, то нами виявлено зв'язки між делецією зазначеного гена та індексом секреторної активності лімфоцитів у першу добу життя дитини ( $r = 0,42$ ) та вмістом ОА на третю добу ( $r = -0,38$ ), тобто між речовинами, які при гіпоксії, внаслідок значних внутрішньоклітинних метаболічних порушень, можуть виконувати роль вільних радикалів і обумовлювати розрушення клітин.

Виявлені нами зв'язки між наявністю делеційного поліморфізму у гені GSTT1 та розвитком тяжкої асфіксії доводять необхідність визначення цих та інших генетичних факторів у прогнозуванні неонатального перебігу та розвитку неврологічних ушкоджень. Ми вважаємо, що отримані нами результати вимагають уваги і доводять необ-

хідність подальших досліджень, оскільки допоможуть розв'язати багато практичних питань та поліпшити якість медичної допомоги, що надається новонародженим, знизити ризик неврологічних ускладнень у новонароджених із асфіксією.

Індивідуальний підхід до пацієнта, що базується на науковій інтерпретації результатів генетичного дослідження і їх порівнянні з клінічними, лабораторними та інструментальними методами обстеження, дає змогу здійснити ранню діагностику генетично детермінованих захворювань і запропонувати максимально ефективну схему профілактичних та лікувальних заходів для попередження розвитку патологічних процесів.

## Висновки до розділу 5

Проведені дослідження дали змогу розширити уявлення та суттєво оновити переважаючі досі погляди на особливості метаболізму клітин під дією гіпоксії, а також підкреслити вагому роль генетичної детермінанти в клітинних порушеннях. Зокрема, підтверджено такі факти:

1. В організмі немовлят внаслідок перенесеної асфіксії відбуваються зміни цитоенергетичного метаболізму клітин, які мають компенсаторний характер при помірній асфіксії та декомпенсаторний – при тяжкій, що підтверджується:
  - значно вищим рівнем активності ЛДГ у дітей із помірною та тяжкою асфіксією, ніж у здорових немовлят (відповідно: 769,4 Од/л та 352,84 Од/л проти 211,35 Од/л,  $p < 0,05$ ) і значно нижчим рівнем активності ЛДГ у дітей з тяжкою асфіксією, ніж у немовлят із помірною асфіксією (352,84 Од/л проти 769,4 Од/л,  $p < 0,05$ ) у першу добу життя дитини та аналогічними змінами активності ЛДГ у третю добу;
  - набагато меншою кількістю клітин із високою активністю у немовлят з тяжкою асфіксією, ніж у немовлят із помірною асфіксією та у здорових дітей (відповідно: 289,4 гранули проти 371,33 та 400,37,  $p < 0,05$ ) та меншим індексом активності СДГ у немовлят із тяжкою асфіксією, ніж у дітей з помірною асфіксією і здорових дітей (відповідно: 98,4% проти 129,5% та 137,7%,  $p < 0,05$ ) у першу добу життя та відсутністю істотних змін індексу активності на шосту добу життя у дітей із тяжкою асфіксією на відміну від немовлят із помірною асфіксією та здорових новонароджених, у яких зазначений показник є меншим (відповідно: 129,5% проти 98,4%,  $p < 0,05$  та 137,7% проти 105,3%,  $p < 0,05$ ) на тлі істотного

- зменшення кількості клітин із високою активністю тільки у здорових немовлят з 400,37 до 233,0 гранул ( $p < 0,05$ ).
2. ОА відіграє важливу роль в адаптації новонароджених до змін навколишнього середовища в ранньому неонатальному періоді, що підтверджується:
- суттєвим підвищенням сумарного рівня ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) в сечі на третю добу життя у здорових новонароджених, порівняно з першою добою (відповідно: 74,18 мкмоль/л проти 16,08 мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) та істотним зниженням зазначеного показника на шосту добу життя (відповідно: 74,18 мкмоль/л проти 33,7 мкмоль/л,  $p < 0,05$ );
  - незначним зниженням рівня ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) в сечі у немовлят із помірною асфіксією на шосту добу життя, порівняно з третьою добою (відповідно: 33,38 мкмоль/л проти 33,52 мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), на відміну від здорових дітей, у яких цей показник зростає, що може свідчити про пролонгацію ендотеліальної дисфункції у дітей із помірною асфіксією та про вплив ОА на компенсаторну адаптацію дітей до гіпоксії;
  - несуттєвим підвищенням рівня ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) в сечі у дітей із тяжкою асфіксією на третю добу, порівняно з першою (відповідно: 23,5 мкмоль/л проти 24,57 мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) та наявністю значним підвищенням зазначеного показника лише на шосту добу, порівняно з третьою (35,51 мкмоль/л проти 23,5 мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), що може свідчити про виснаження компенсаторних механізмів та ендотеліальну дисфункцію саме у немовлят із тяжкою асфіксією.
3. У дітей із асфіксією відразу після народження зростає проникливість клітинних мембран нейроцитів, яка може пролонгуватися впродовж раннього неонатального періоду залежно від ступеня асфіксії, що підтверджується:
- істотно вищим рівнем ферменту КФК-ВВ у дітей із помірною й тяжкою асфіксією, ніж у здорових новонароджених, у першу добу життя (відповідно: 66,01 Од/л та 72,0 Од/л проти 43,32 Од/л,  $p < 0,05$ );
  - значним зниженням рівня ферменту КФК-ВВ на третю добу порівняно з першою у немовлят із помірною асфіксією (26,09 Од/л проти 66,01 Од/л,  $p > 0,05$ ) та відсутністю подібних змін у дітей із тяжкою асфіксією ( 54,28 Од/л та 72,0 Од/л,  $p > 0,05$ );
  - вищим рівнем НСЕ на третю добу життя у немовлят з тяжкою та помірною асфіксією, ніж у здорових дітей (відповідно: 65,09 нг/мл та 54,62 нг/мл проти 37,31 нг/мл,  $p < 0,05$ ).

4. Вміст прозапальних цитокінів у новонароджених дітей може відображати величину гіпоксичного ураження і, відповідно, ступінь метаболічних змін та адаптації немовлят до гіпоксії відразу після народження та в кінці раннього неонатального періоду, що підтверджується:
- значно вищим рівнем ІЛ-6 у дітей із тяжкою та помірною асфіксією, ніж у здорових немовлят у першу добу життя (відповідно: 22,87 пг/мл та 38,95 пг/мл проти 5,88 пг/мл,  $p < 0,05$ ) на тлі суттєвого переважаання зазначеного показника у дітей з помірною асфіксією порівняно з дітьми із тяжкою асфіксією (38,95 пг/мл проти 22,87 пг/мл,  $p < 0,05$ );
  - невеликим зниженням рівня ІЛ-6 у дітей з тяжкою асфіксією на шосту добу життя (22,87 пг/мл проти 18,52 пг/мл,  $p > 0,05$ ) на відміну від дітей з помірною асфіксією та здорових новонароджених, у яких цей показник суттєво знижується (відповідно: 38,95 пг/мл проти 19,41 пг/мл,  $p < 0,05$  та 5,88 пг/мл проти 3,86 пг/мл,  $p < 0,05$ );
  - значно вищим рівнем ІЛ-1 $\beta$  у дітей з тяжкою та помірною асфіксією, ніж у здорових дітей, на шосту добу життя (відповідно: 5,46 пг/мл та 1,83 пг/мл проти 1,0 пг/мл,  $p < 0,05$ ) на тлі майже утричі вищого рівня ІЛ-1 $\beta$  у дітей із тяжкою асфіксією, ніж у дітей, які перенесли помірну асфіксію.
5. Про роль генетичної детермінанти у розвитку тяжкої асфіксії свідчать більша частота алейного поліморфізму гена GSTT1«-» і поєднання GSTT1«-» та GSTM1«-» у дітей з тяжкою асфіксією, ніж у здорових дітей, за рахунок підвищення проникливості мембран та ендотеліальної дисфункції, що підтверджується:
- помірним зворотним взаємозв'язком між делецією гена GSTT1 та маркерами зростання проникливості клітинних мембран (НСЕ у першу добу життя  $r = 0,34$  та вмістом КФК-ВВ на третю добу  $r = 0,51$ );
  - істотним помірним зворотним зв'язком між делецією гена GSTT1 та рівнем ІЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,47$ ) на шосту добу, цитокіном, продукування якого посилюється при порушенні цілісності клітин і який сам по собі може спричиняти апоптоз;
  - прямим зв'язком між делецією гена GSTT1 та показником секреторної активності лімфоцитів у шосту добу життя ( $r = 0,45$ );
  - істотним зв'язком між делецією гена GSTM1, індексом секреторної активності лімфоцитів у першу добу життя дитини ( $r = 0,42$ ) і вмістом ОА на третю добу ( $r = 0,38$ ) та речовинами, які при гіпоксії можуть виконувати роль вільних радикалів.

## Розділ 6

# Дослідження та ідентифікація ранніх маркерів гіпоксичного ураження ЦНС у дітей, які перенесли асфіксію

Рання ідентифікація гіпоксичного ураження ЦНС у новонароджених завжди привертала увагу дослідників, бо саме ця патологія є однією з найвагоміших причин інвалідизації дітей на сьогоднішній день. Відповідно до мети дослідження ми визнали за доцільне ідентифікувати найважливіші ранні маркери гіпоксичного ураження з розрахунком їх операційних характеристик і розробити удосконалений алгоритм обстеження новонароджених дітей з асфіксією.

### 6.1. Аналіз окремих паттернів шкали нейроповедінкового моніторингу як ранніх маркерів гіпоксичного ураження ЦНС у новонароджених, які перенесли асфіксію, з урахуванням генетичної детермінанти

Перинатальні ураження ЦНС найчастіше мають дифузний характер, при цьому реакція ЦНС новонароджених на різні патогенні чинники проявляється неспецифічними неврологічними синдромами. Тому топічна діагностика уражень ЦНС у більшості випадків є мало інформативною, і тільки комплексне оцінювання поведінкових і неврологічних ознак дає змогу діагностувати загальні реакції ЦНС, які свідчать або про ушкодження ЦНС, або про зворотність змін її функціонування.

Учені багатьох країн намагалися розробити шкали для ранньої діагностики неврологічних розладів, але ці механізми стосувалися переважно новонароджених, щодо яких не застосовувалось інтенсивне лікування. Крім того, за допомогою запропонованих шкал неможливо кількісно оцінити ці зміни й порівнювати їх у динаміці.

З метою ранньої ідентифікації уражень ЦНС були запроваджені різні біохімічні маркери, зокрема, визначення рівня нейроспецифічних білків. Але ці, безперечно, об'єктивні методи, неможливо застосовувати в центральних районних лікарнях (ЦРЛ) та в більшості обласних лікарень. Тому шкали, які базуються на даних клінічного оцінювання неврологічного стану новонародженого, сьогодні дуже потрібні.

Для визначення рівня гіпоксичного впливу на ЦНС на ранніх етапах відновлювального періоду новонароджених, які перенесли асфіксію, було застосовано методику оцінювання неврологічного статусу з використанням ШНПМ немовлят, яким було призначено інтенсивну терапію. В основу зазначеної шкали покладено розробки Zachariah Boukydis, PhD, Rosemarie Bigsby [431].

Шкалу формують такі три складові: неврологічна, яка дає змогу оцінювати збереженість нервової системи; поведінкова – для оцінювання реакції дитини на вплив сенсорних подразників, тобто наскільки дитина готова до сприйняття довколишньої інформації; стресова – за допомогою якої оцінюється реакція дитини на стресові впливи. Огляд новонароджених обстежуваних груп за складовими ШНПМ проводили на першу і шосту добу та в місячному й трьохмісячному віці. За допомогою запропонованої шкали оцінювали такі аспекти: зивання (3 критерії), зосередження (7 критеріїв), заспокоєння (1 критерій), реакції на обстеження (7 критеріїв), регуляцію функцій нервової системи та пристосування до змін навколишнього середовища (14 критеріїв), якість рухів (6 критеріїв), рефлексії (13 критеріїв), активний тонус (8 критеріїв), пасивний тонус (5 критеріїв), а також виявляли асиметрію (м'язового тонусу та рефлексів), гіпертонус і гіпотонус. Отримані дані заносили у відповідну таблицю для фіксування результатів спостереження (див. додаток Ж). Суттєвою перевагою цієї шкали є те, що вона дає змогу оцінити стан дитини у балах, тобто кількісно оцінити динамічні та якісні зміни в стані немовляти, що допомагає нівелювати суб'єктивний фактор при обстеженні дитини різними лікарями.

Результати нейроповедінкового моніторингу немовлят обстежених груп представлено в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1. Показники атипових відповідей немовлят на ШНПМ М±СКВ, у балах

Показники	Максимальна кількість	Здорові новонароджені, n = 70			3 помірно асфіксією, n = 55			3 тяжкою асфіксією, n = 25		
		I*	II**	III***	I	II	III	I	II	III
Звикання	M	0,04	0	0,25	1,09#	0,45#	0,06#	2,24##	2,24##	0,2# ##
	Ді	-0,01 : 0,09	-	0,13 : 0,37	0,75:1,43	0,21:0,70	-0,01:0,12	1,76:2,73	0,77:1,71	0,34:0,37
Феномен зосередження	M	1,84	0,17	0	2,82	1,18#	0,53#	4,56#	3,08##	1,2
	Ді	1,44:2,24	0,05:0,28	-	2,06:3,58	0,60:1,76	0,11:0,95	3,39:5,73	2,01:4,14	0,49:1,91
Застопосення	M	0	0	0	0,29#	0,05#	0	0,72##	0,28#	0
	Ді	-	-	-	0,17 : 0,41	-0,01 : 0,12	-	0,54:0,90	0,10:0,46	-
Реагування на обстеження	M	0	0	0	2,09#	0,67#	0,24#	4,6##	2,48#	0,7#
	Ді	-	-	-	1,52:2,66	0,29:1,06	0,04:0,43	3,59:5,61	1,55:3,41	0,21:1,19
Регуляція	M	0	0	0	3,89#	1,64#	0,88#	7,92##	4,88##	0,9#
	Ді	-	-	-	2,76:5,02	0,90:2,37	0,27:1,49	6,01:9,83	3,18:6,58	0,33:1,47
Якість рухів	M	0	0	0	1,76#	0,69#	0,35#	4,12##	2,04##	0,3#
	Ді	-	-	-	1,20:2,33	0,32:1,06	0,07:0,63	3,27:4,97	1,17:2,90	0,11:0,49
Рефлекси	M	0	0	0	3,60#	1,56#	0,59#	7,72##	4,08##	0,9#
	Ді	-	-	-	2,54:4,66	0,85:2,31	0,07:1,11	5,93:9,51	2,39:5,77	0,43:1,37
Активний тонус	M	0	0	0	2,49#	0,87#	0,24#	5,12##	2,32#	0,6#
	Ді	-	-	-	1,69:3,30	0,36:1,39	0,04:0,43	3,94:6,30	1,24:2,40	0,22:0,97
Пасивний тонус	M	0	0	0	0,82#	0,40#	0,35#	2,52##	1,08#	0,6#
	Ді	-	-	-	0,46:1,18	0,09:0,71	0,13:0,58	1,76:3,28	0,33:1,82	0,18:1,02

Примітки:

\* огляд дитини в кінці першої доби життя;

\*\* в кінці шостої доби;

\*\*\* в кінці першого місяця;

# p < 0,05 відносно здорових новонароджених;

## p < 0,05 відносно новонароджених, які перенесли помірну асфіксію.

Як показав неврологічний моніторинг, в першу добу життя найбільш чутливими паттернами, що свідчать про тяжке ураження ЦНС, є такі: дослідження активного тонуусу, який у дітей із помірною асфіксією становив 2,49 бала при 5,12 бала у немовлят із тяжкою асфіксією; реагування на обстеження новонароджених із помірною та тяжкою асфіксією становила відповідно 2,09 та 4,6 бала; якість рухів у немовлят, які перенесли помірну асфіксію, становила 1,76 бала, тоді як у новонароджених з тяжкою асфіксією – 4,12 бала. Найдовше зберігаються атипові реагування у шосту та тридцяту добу життя при обстеженні у немовлят, які перенесли тяжку асфіксію. За паттернами: регуляції – 4,88 та 0,9 бала, зосередження – 3,08 та 1,2 бала і звикання – 1,24 та 0,2 бала, тоді як у здорових новонароджених на шосту добу життя паттерни звикання та зосередження на тридцяту добу були відсутні.

Неврологічний моніторинг виявив, що 54,2% випадків атипового реагування серед немовлят з тяжкою асфіксією в кінці першої доби життя і 37,3% ( $p < 0,05$ ) – серед немовлят з помірною асфіксією, тоді як у відносно здорових новонароджених цей показник становив 7,3% ( $p < 0,05$ ). В кінці шостої доби відсоток атипового реагування серед немовлят із помірною асфіксією зменшується в півтора рази і становить 25,5%, а у немовлят із тяжкою асфіксією залишається на досить високому рівні – 39,2%. В кінці першого місяця життя у немовлят з тяжкою та помірною асфіксією ми фіксували значно більшу кількість атипових проявів (23,2% та 21,3%,  $p < 0,05$ ) порівняно зі здоровими дітьми, у яких цей показник був меншим майже у чотири рази й становив 5,1%.

Таким чином, ШНПМ може бути ефективним інструментом для проведення моніторингу неврологічного стану дітей, які перенесли асфіксію, впродовж перших трьох місяців життя.

Як зазначено у розділі 5, серед новонароджених із тяжкою асфіксією в 65,0% випадків спостерігалась делеція гена *GSTT1*, а в 35% – поєднана делеція генів *GSTT1* та *GSTM1*. Крім того, продемонстровано наявність істотних кореляційних взаємозв'язків між делецією гена *GSTT1* та рівнем ферментів – маркерів підвищеної проникливості клітинних мембран або їх руйнування. Тобто можна припустити, що існує генетичне програмування неврологічного розвитку дитини із асфіксією, і реагування на гіпоксію буде залежати перш за все від алельного поліморфізму генів. Тому ми проаналізували кореляційні зв'язки між делеційним поліморфізмом генів *GSTT1*, *GSTM1*, їх поєднанням та основними паттернами ШНПМ у новона-



роджених із асфіксією упродовж неонатального періоду. Як видно із таблиці 6.2, виявлений у новонароджених із асфіксією делеційний поліморфізм генів *GSTT1* та *GSTM1* не мав суттєвого зв'язку з досліджуваними паттернами ШНПМ.

**Таблиця 6.2.** Кореляційні зв'язки між делеційним поліморфізмом генів *GSTT1* та *GSTM1*, їх поєднанням і основними паттернами ШНПМ у новонароджених із асфіксією

Паттерни шкали	Гени, що досліджувалися								
	<i>GSTT1</i> «-» (n =110)			<i>GSTM1</i> «-» (n = 110)			<i>GSTT1</i> «-»/ <i>GSTM1</i> «-» (n =110)		
	I **	II***	III****	I	II	III	I	II	III
Загальна кількість випадків атипового реагування	-0,17	-0,10	0,12	-0,25	-0,20	-0,21	-0,68*	-0,76*	-0,35
Звикання	-0,01	0,01	0,16	-0,17	-0,06	-0,18	-0,40	-0,46	-0,12
Феномен зосередження	-0,15	-0,11	0,17	-0,31	-0,21	-0,19	-0,50	-0,78*	-0,11
Заспокоєння	-0,28	-0,02	-0,08	-0,16	-0,11	-0,07	-0,59*	-0,40	-0,05
Реагування на обстеження	-0,14	-0,05	-0,34	-0,22	-0,19	-0,18	-0,63*	-0,63*	-0,61*
Регуляція функцій нервової системи та пристосування до змін навколишнього середовища	-0,09	-0,06	-0,03	-0,28	-0,21	-0,04	-0,69*	-0,77	-0,09
Якість рухів	-0,14	-0,05	-0,06	-0,25	-0,17	-0,12	-0,65*	-0,64*	-0,04
Рефлекси	-0,13	-0,03	-0,13	-0,23	-0,19	0,08	-0,66*	-0,71*	-0,25
Активний тонус	-0,14	-0,05	-0,03	-0,18	-0,16	-0,05	-0,56*	-0,52*	-0,07
Пасивний тонус	-0,08	0,05	-0,12	-0,13	-0,04	-0,08	-0,48	-0,31	-0,06

## Продовження таблиці 6.2.

Паттерни шкали	Гени, що досліджувалися								
	GSTT1«-» (n =110)			GSTM1«-» (n = 110)			GSTT1«-»/ GSTM1«-» (n =110)		
	I **	II***	III****	I	II	III	I	II	III
Асиметрія м'язового тону та рефлексів	-0,26	-0,26	-0,11	-0,12	-0,12	-0,06	-0,40	-0,40	-0,02
Гіпертонус	-0,02	0,07	-0,06	-0,20	-0,12	-0,07	-0,40	-0,08	-0,04
Гіпотонус	-0,24	-0,12	-0,08	-0,11	-0,13	-0,05	-0,46	-0,40	-0,06
Реагуванн на стрес	-0,14	-0,12	0,15	-0,25	-0,25	-0,20	-0,69*	-0,72*	-0,31

Примітки:

\*  $p < 0,05$ ;

\*\* огляд дитини в кінці першої доби життя;

\*\*\* в кінці шостої доби;

\*\*\*\* в кінці першого місяця.

Вірогідний зв'язок було встановлено лише між делеційним поліморфізмом генів GSTT1, GSTM1 (GSTT1«-» та GSTM1«-») і окремими паттернами шкали, зокрема, істотний зворотний зв'язок між GSTT1«-» та GSTM1«-» та відсотком атипичних реагувань дитини з асфіксією за ШНПМ у першу добу життя ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ) та у шосту добу ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,05$ ). В кінці першого місяця життя цей зв'язок слабшає, але все-таки зберігається і становить  $r = -0,35$  ( $p < 0,05$ ).

Якщо проаналізувати кореляційний зв'язок між делеційним поліморфізмом вищеперелічених генів та окремими паттернами ШНПМ, то істотний зворотний зв'язок у першу добу життя немовлят виявлено з паттерном «регуляція функцій нервової системи та пристосування до змін навколишнього середовища» ( $r = -0,69$ ,  $p < 0,05$ ), «реагування на стрес» ( $r = -0,69$ ,  $p < 0,05$ ), «рефлекси» ( $r = -0,66$ ,  $p < 0,05$ ), «якість рухів» ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,05$ ).

На шосту добу життя у новонароджених, які зазнали впливу гіпоксії, істотні кореляційні зв'язки зафіксовано між GSTT1«-» / GSTM1«-» та паттерном «зосередження» ( $r = -0,78$ ,  $p < 0,05$ ), «регуляції функцій нервової системи та пристосування до змін навколишнього середовища» ( $r = -0,77$ ,  $p < 0,05$ ), «реагування на стрес»

( $r = -0,72$ ,  $p < 0,05$ ) та паттерном «рефлекси» ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,05$ ). Також нами виявлено зворотний кореляційний зв'язок між GSTT1«-» та GSTM1«-» і паттерном «реагування на обстеження» упродовж усього неонатального періоду. Отримані у результаті цього дослідження дані узгоджуються із опублікованими у фахових виданнях, де констатовалося, що поєднання нефункціональних алелів генів GSTT та GSTM1 значно збільшує ризик розвитку тяжкої перинатальної патології у новонароджених [589].

Визначені зв'язки є свідченням того, що функціональні алелі генів GSTT1 та GSTM1, які кодують ферменти антиоксидантного захисту на клітинному рівні, регулюють адаптацію ЦНС новонароджених до перинатальної гіпоксії. Відсутність одного з функціональних алелів не впливала на розвиток неврологічних відхилень у обстежуваних новонароджених. Тоді як за відсутності обох функціональних алелів GSTT1, GSTM1 (генотип GSTT1«-» / GSTM1«-») вірогідними є вплив на адаптивні зміни у неонатальному періоді та виникнення стійких неврологічних відхилень, які ми фіксували протягом місяця. Таким чином, погіршення клітинного антиоксидантного захисту через відсутність відповідних ізоферментів GST у перинатальний період має прогностичне значення, а генетичне тестування із виявленням делеційного поліморфізму, відповідно, можна проводити з метою прогнозування розвитку уражень нервової системи в неонатальний період.

## **6.2. Дослідження операційних характеристик діагностичних тестів – ранніх маркерів гіпоксичного ураження ЦНС**

Як зазначено вище (розділ 6.1), кожна дитина, що зазнала впливу гіпоксії, індивідуально реагує на неї, і в неї можуть бути неврологічні порушення різного ступеня тяжкості, тому актуальним є пошук діагностичних тестів, які дали б змогу на ранніх стадіях ідентифікувати захворювання з метою проведення подальшої діагностики та призначення патогенетичного лікування. Дослідження показало, що існують взаємозв'язки між тяжкістю асфіксії та активністю СДГ, ЛДГ, ОА і рівнем НСЕ, КФК-BB, IL-1 $\beta$  та IL-6. Тому ми визнали за доцільне оцінити значущість кожного показника для ранньої діагностики асфіксії в перші дні життя дитини. Для цього було використано методику визначення чутливості та специфічності, які є найбільш стабільни-

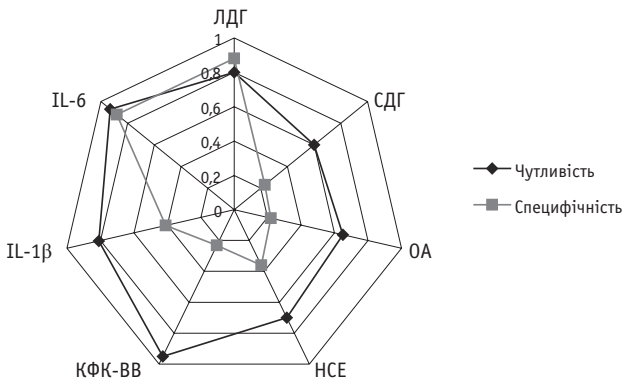
ми характеристиками будь-якого діагностичного тесту і не залежать від розповсюдженості захворювання в досліджуваній групі.

Розрахунки чутливості та специфічності провели у групі дітей, серед яких 40 були здоровими, а 80 мали помірну або тяжку асфіксію.

Дослідження показало, що в першу добу життя дитини найбільшу чутливість має визначення рівня КФК-ВВ, яка становить 0,95 (95% ДІ 0,78 : 1,12), тобто при обстеженні новонароджених дітей з метою виявлення асфіксії за допомогою вказаного тесту у 95% немовлят цей діагноз підтвердиться (рис. 6.1).

Високу чутливість має також визначення ІЛ-6 0,93 (95% ДІ 0,76 : 1,01), ІЛ-1 $\beta$  0,81 (95% ДІ 0,67 : 0,95) та ЛДГ 0,80 (95% ДІ 0,66 : 0,94).

Специфічність діагностичного тесту, яка дає змогу визначити наявність позитивного результату у разі відсутності захворювання, виявилась найвищою при визначенні ЛДГ 0,88 (95% ДІ 0,72 : 1,04) та ІЛ-6 0,88 (95% ДІ 0,72 : 1,04), тобто лише у 12% здорових новонароджених результат буде позитивний. При проведенні усіх інших діагностичних тестів було виявлено, що специфічність методів визначення СДГ, ОА, НСЕ, КФК-ВВ, ІЛ-1 $\beta$  є невисокою і становить відповідно СДГ 0,23 (95% ДІ 0,19 : 0,27), ОА 0,22 (95% ДІ 0,18 : 0,26), НСЕ 0,36 (95% ДІ 0,30 : 0,42), КФК-ВВ 0,23 (95% ДІ 0,19 : 0,27), ІЛ-1 $\beta$  0,41 (95% ДІ 0,34 : 0,48).



**Рисунок 6.1.** Чутливість та специфічність діагностичних тестів щодо виявлення гіпоксичного ураження ЦНС у дітей у першу добу життя

Для кількісної оцінки діагностичного тесту, крім чутливості та специфічності, можна використовувати такий показник, як співвідношення ймовірності позитивного та негативного результату, який ураховує водночас і чутливість, і специфічність та є найбільш об'єктивним із чинників, які вказують на значущість тесту.

Як показало дослідження, найвищий показник співвідношення ймовірності як позитивного, так і негативного результату виявлено при визначенні ІЛ-6 (відповідно: 7,47 (95% ДІ 6,13 : 8,81) та 13,13 (95% ДІ 10,78 : 15,48)). Саме показник співвідношення ймовірності для негативного результату більше 10 свідчить про майже 100-відсоткову відсутність позитивного результату у здорових новонароджених (табл. 6.3).

**Таблиця 6.3.** Операційні характеристики різних діагностичних тестів для виявлення гіпоксичного ураження ЦНС у дітей у першу добу життя

Діагностичні тести	Ймовірність для позитивного результату	Ймовірність для негативного результату
ЛДГ	6,42 (95% ДІ 5,27 : 7,57)	4,42 (95% ДІ 3,63 : 5,21)
СДГ	0,78 (95% ДІ 0,64 : 0,92)	0,58 (95% ДІ 0,48 : 0,68)
ОА	0,84 (95% ДІ 0,69 : 0,99)	0,64 (95% ДІ 0,53 : 0,75)
НСЕ	1,11 (95% ДІ 0,91 : 1,31)	1,23 (95% ДІ 1,01 : 1,45)
КФК-ВВ	1,22 (95% ДІ 1,0 : 1,44)	4,29 (95% ДІ 3,52 : 5,06)
ІЛ-1 $\beta$	1,38 (95% ДІ 1,13 : 1,63)	2,18 (95% ДІ 1,79 : 2,57)
ІЛ-6	7,47 (95% ДІ 6,13 : 8,81)	13,13 (95% ДІ 10,78 : 15,48)

Також нами виявлено високі показники співвідношення ймовірності для позитивного та негативного результатів при визначенні ЛДГ, відповідно: 6,42 (95% ДІ 5,27 : 7,57) та 4,42 (95% ДІ 3,63 : 5,21). Крім того, треба звернути увагу на високі показники ймовірності для негативного результату при визначенні КФК-ВВ, які у нашому дослідженні становили 4,29 (95% ДІ 3,52 : 5,06). Таким чином, з метою ранньої діагностики асфіксії у новонароджених у першу добу життя необхідно визначати рівень ІЛ-6, КФК-ВВ та активність ЛДГ.

Кількісне оцінювання наслідків застосування альтернативних процедур у комплексі включає мінімізацію, ефективність, ймовірність та доцільність затрат. В основі визначення доцільності затрат лежить ефективність використовуваних методик та забезпечення

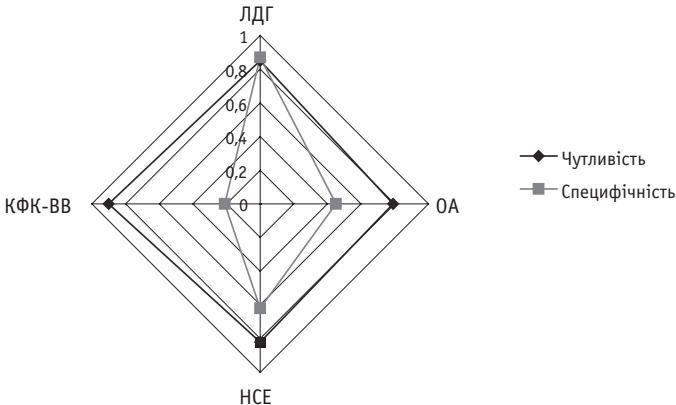
якості життя дитини. Порівнюючи цінність однаково ефективних медичних підходів та програм, з метою мінімізації затрат порівнюють їх ціни. Таким чином, з'являється можливість зробити вибір на користь більш економної практики та методики лікування [582].

Варто зауважити, що найдешевшим методом, який доцільно застосовувати при скринінгу новонароджених у першу добу життя, є визначення активності ЛДГ.

Що стосується цінності діагностичних тестів, які застосовували на третю добу життя, то дослідження продемонструвало, як і в першу добу, високу чутливість при визначенні ферменту КФК-ВВ 0,90 (95% ДІ 0,74 : 1,06) та ЛДГ 0,85 (95% ДІ 0,70 : 1,0). Але, на відміну від першої доби, набуває значущості визначення рівня НСЕ 0,82 (95% ДІ 0,67 : 0,97), що є нейроспецифічним маркером і належить до внутрішньоклітинних ферментів ЦНС, а також ОА 0,79 (95% ДІ 0,65 : 0,93), має який чинить цитотоксичну дію і спричиняє ряд ендотеліальних дисфункцій у клітинах (рис. 6.2).

Таким чином, високою є прогностична цінність позитивного результату стосовно речовин, які свідчать про загибель нейроцитів.

Водночас специфічність діагностичного тесту виявилась найвищою при визначенні ЛДГ 0,87 (95% ДІ 0,70 : 1,03) та НСЕ 0,62 (95% ДІ 0,51 : 0,73).



**Рисунок 6.2.** Чутливість та специфічність діагностичних тестів для виявлення гіпоксичного ураження ЦНС у дітей на третю добу життя

Аналіз показників ймовірності для позитивного результату показав, що найвищу цінність щодо діагностики гіпоксичного ураження ЦНС та прогнозу подальших неврологічних порушень має визначення рівня ЛДГ та активності НСЕ, відповідно, 6,62 (95% ДІ 5,44 : 7,80) та 2,15 (95% ДІ 1,78 : 2,53) (табл. 6.4). Показник ймовірності для негативного результату також виявився найвищим при визначенні ЛДГ 5,96 (95% ДІ 4,89 : 7,03) та НСЕ 3,45 (95% ДІ 2,83 : 4,07). Визначення рівня КФК-ВВ на третю добу життя дитини значущості було не настільки значущим, як в першу добу.

**Таблиця 6.4. Операційні характеристики різних діагностичних тестів для виявлення гіпоксичного ураження ЦНС у дітей на третю добу життя**

Діагностичні тести	Співвідношення ймовірності для позитивного результату	Співвідношення ймовірності для негативного результату
ЛДГ	6,62 (95% ДІ 5,44 : 7,80)	5,96 (95% ДІ 4,89 : 7,03)
ОА	1,43 (95% ДІ 1,17 : 1,69)	2,14 (95% ДІ 1,76 : 2,52)
НСЕ	2,15 (95% ДІ 1,78 : 2,53)	3,45 (95% ДІ 2,83 : 4,07)
КФК-ВВ	1,14 (95% ДІ 0,94:1,34)	2,17 (95% ДІ 1,78 : 2,56 )

Таким чином, на третю добу життя дитини найважливішими показниками для діагностики гіпоксичного ураження ЦНС та прогнозування тяжкості неврологічних порушень є визначення ЛДГ та НСЕ.

При аналізі операційних характеристик діагностичних тестів на шосту добу життя дитини ми ставили мету – визначити вагомість ферментів та білків у подальшому неврологічному розвитку немовлят. Дослідження показало найвищу чутливість та специфічність тільки діагностичного тесту визначення ІЛ-1 $\beta$  0,89 (95% ДІ 0,73 : 1,05) та 0,58 (95% ДІ 0,48 : 0,68), тоді як усі інші тести не мали діагностичного значення (рис. 6.3).

Ймовірність позитивного результату при визначенні ІЛ-1 $\beta$  становила 2,11 (95% ДІ 1,73 : 2,49), негативного – 5,38 (95% ДІ 4,42 : 6,34), що свідчить про майже повну відсутність позитивного результату у здорових пацієнтів (табл. 6.5).

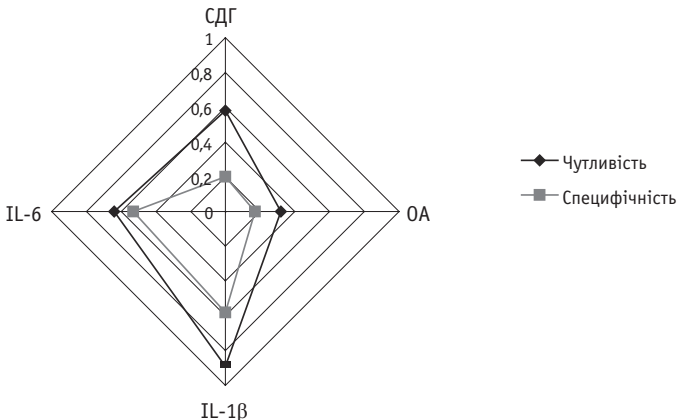
Таким чином, проведення діагностичних тестів СДГ, ОА та ІЛ-6 на шосту добу життя не має прогностичного значення для визначення тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС і подальшого розвитку дитини. Тоді як визначення ІЛ-1 $\beta$ , високий рівень якого призводить до

продукування специфічних протеаз, каспаз та розвитку апоптозу, можна включати в обов'язковий алгоритм обстеження дитини з асфіксією для прогнозування подальшого психоневрологічного й фізичного розвитку та призначення відповідного лікування.

**Таблиця 6.5.** Операційні характеристики різних діагностичних тестів для виявлення гіпоксичного ураження ЦНС у дітей на шосту добу життя

Діагностичні тести	Співвідношення ймовірності для позитивного результату	Співвідношення ймовірності для негативного результату
СДГ	0,72 (95% ДІ 0,59 : 0,85)	0,48 (95% ДІ 0,39 : 0,57)
ОА	0,38 (95% ДІ 0,31 : 0,45)	0,25 (95% ДІ 0,21 : 0,29)
IL-1 $\beta$	2,11 (95% ДІ 1,73 : 2,49)	5,38 (95% ДІ 4,42 : 6,34)
IL-6	1,37 (95% ДІ 1,12 : 1,62)	1,48 (95% ДІ 1,22 : 1,74 )

Для аналізу взаємозв'язків між рівнем досліджуваних ферментів і білків та кількістю атипових реакцій дитини у першу та шосту добу життя ми розрахували КСШ, який показував, що таких реагу-



**Рисунок 6.3.** Чутливість та специфічність діагностичних тестів для виявлення гіпоксичного ураження ЦНС у дітей на шосту добу життя



вань у дитини може бути більше 25% у першу та шосту добу життя при більшій активності речовин референтного впливу (95% ДІ показника здорових дітей).

Як показало дослідження, атипових реагувань у дитини буде більше 25% у першу добу життя при наявності таких ферментів та білків:

- КСШ 2,1 (95% ДІ 1,72 : 2,48) при рівні  $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$  більше 18,20 ммоль/л;
- КСШ 1,21 (95% ДІ 0,99 : 1,43) при рівні НСЕ більше 53,03 нг/л у першу добу;
- КСШ 5,87 (95% ДІ 4,82 : 6,92) при рівні ЛДГ більше 231 Од/л у першу добу;
- КСШ 1,0 (95% ДІ 0,72 : 1,28) при рівні КФК-ВВ більше 64,32 Од/л у першу добу;
- КСШ 2,09 (95% ДІ 1,70 : 2,48) при рівні ІЛ-1 $\beta$  більше 1,05 пг/мл у першу добу;
- КСШ 99 (95% ДІ 80,50 : 117,50) при рівні ІЛ-6 більше 9,05 пг/мл у першу добу;
- КСШ 0,44 (95% ДІ 0,36:0,52) при рівні індексу активності більше 144,99% у першу добу.

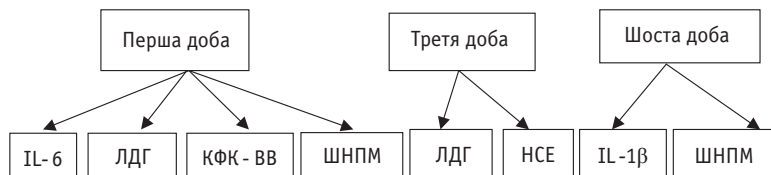
Більше 20% атипових реагувань на шосту добу життя можливе при при такому вмісті ферментів та білків:

- КСШ 1,02 (95% ДІ 0,84 : 1,20) при рівні  $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$  більше 18,20 ммоль/л у першу добу;
- КСШ 1,27 (95% ДІ 1,04 : 1,50) при рівні НСЕ більше 53,03 нг/л у першу добу та КСШ 2,65 (95% ДІ 2,18 : 3,12) при рівні НСЕ більше 41,41 нг/л у третю добу;
- КСШ 8 (95% ДІ 6,57 : 9,43) при рівні ЛДГ більше 231 Од/л у першу добу та КСШ 14,63 (95% ДІ 12,02 : 17,26 ) при рівні ЛДГ більше 213 Од/л у третю добу;
- КСШ 1,6 (95% ДІ 1,16 : 2,04) при рівні КФК-ВВ більше 64,32 Од/л у першу добу та КСШ 3,93 (95% ДІ 2,84 : 5,02 ) при рівні КФК-ВВ більше 40,20 Од/л у третю добу;
- КСШ 1,54 (95% ДІ 1,25 : 1,83) при рівні ІЛ-1 $\beta$  більше 1,05 пг/мл у першу добу;
- КСШ 60 (95% ДІ 48,79 : 71,21) при рівні ІЛ-6 більше 9,05 пг/мл у першу добу;
- КСШ 0,69 (95% ДІ 0,56 : 0,82) при рівні індексу активності більше 144,99 % у першу добу.

Проведене дослідження дало змогу розробити алгоритм обстеження дітей, стан яких за шкалою Апгар було оцінено 6 балами на 1–20

хвилинах життя, та обґрунтувати доцільність обстеження немовлят залежно від доби життя.

Так само, як і загальноклінічні обстеження, проведене нами дослідження засвідчило доцільність і необхідність застосування методів обстеження, як маркерів гіпоксичного ураження, залежно від доби життя дитини (рис. 6.4).



**Рисунок 6.4.** Алгоритм-схема прогностично-діагностичних методів обстеження новонароджених з асфіксією в ранній неонатальний період

Отже, з метою ранньої діагностики асфіксії у новонароджених у першу добу життя необхідно визначати такі показники, як рівень ІЛ-6, КФК-ВВ та активність ЛДГ.

Найвагомішими показниками для діагностики гіпоксичного ураження ЦНС у третю добу життя дитини та прогнозування тяжкості неврологічних порушень є ЛДГ та НСЕ. Водночас визначення рівня ІЛ-1 $\beta$  можна включати в обов'язковий алгоритм обстеження дитини з асфіксією для прогнозування подальшого психоневрологічного та фізичного розвитку і призначення відповідного лікування.

## Висновки до розділу 6

Проведені дослідження дали змогу вперше у вітчизняній практиці розробити діагностичні тести із високою чутливістю та специфічністю з метою ідентифікації масштабу гіпоксичного ураження та прогнозування розвитку подальших неврологічних порушень у дітей, а саме:

1. Нейроповедінковий моніторинг немовлят з асфіксією за ШНПМ дає змогу кількісно оцінити функціональні та органічні зміни ЦНС на ранніх етапах відновлювального періоду, оцінити реагування дитини на стресові ситуації, виявити функціональні вади на ранніх стадіях, конкретизувати сферу порушень та розробити

подальші індивідуально-реабілітаційні заходи з контролюванням ефективності лікування.

2. Найбільш значущими діагностичними тестами для виявлення у немовлят гіпоксичного ураження ЦНС та визначення його масштабу є такі:
- перша доба життя – ІЛ-6 чутливість 0,93 (95% ДІ 0,76 : 1,01), специфічність 0,88 (95% ДІ 0,72 : 1,04), співвідношення ймовірності позитивного і негативного результату, відповідно, 7,47 (95% ДІ 6,13 : 8,81) та 13,13 (95% ДІ 10,78 : 15,48)), ЛДГ (чутливість 0,80 (95% ДІ 0,66 : 0,94), специфічність 0,88 (95% ДІ 0,72 : 1,04), співвідношення ймовірності позитивного і негативного результату 6,42 (95% ДІ 5,27 : 7,57) та 4,42 (95% ДІ 3,63 : 5,21)), КФК-ВВ (чутливість 0,95 (95% ДІ 0,78 : 1,12), специфічність 0,23 (ДІ 95% 0,19 : 0,27), співвідношення ймовірності позитивного і негативного результату 1,22 (95% ДІ 1,0 : 1,44) та 4,29 (95% ДІ 3,52 : 5,06));
  - третя доба життя – ЛДГ (чутливість 0,85 (95% ДІ 0,70 : 1,0), специфічність 0,87 (95% ДІ 0,70 : 1,03), співвідношення ймовірності позитивного і негативного результату 6,62 (95% ДІ 5,44 : 7,80) та 5,96 (95% ДІ 4,89 : 7,03)), НСЕ (чутливість 0,82 (95% ДІ 0,67 : 0,97), специфічність 0,62 (95% ДІ 0,51 : 0,73), співвідношення ймовірності позитивного і негативного результату 2,15 (95% ДІ 1,78 : 2,53) та 3,45 (95% ДІ 2,83 : 4,07));
  - шоста доба життя – ІЛ-1 $\beta$  (чутливість 0,89 (95% ДІ 0,73 : 1,05), специфічність 0,58 (95% ДІ 0,48 : 0,68), співвідношення ймовірності позитивного і негативного результату 2,11 (95% ДІ 1,73 : 2,49) та 5,38 (95% ДІ 4,42 : 6,34)).



## Розділ 7

# Наукове обґрунтування кластерної моделі організаційних та лікувально-реабілітаційних заходів щодо менеджменту в аспекті асфіксії новонароджених

У ході попередніх досліджень нами було встановлено, що завдяки упровадженню новітніх технологій лікування та виходжування дітей показники смертності та захворюваності немовлят, які перенесли асфіксію при народженні, зменшились. Але разом з тим кількість дітей, народжених із тяжкою асфіксією, залишається досить великою і не має тенденції до зменшення, а кількість дітей, інвалідність яких пов'язана саме з ушкодженнями нервової системи, збільшується.

На жаль, на основі проведених на сьогодні метааналізів та рандомізованих досліджень не можна сформулювати чітких приписів щодо лікування та реабілітації дітей, які перенесли асфіксію. Практикою останніх років доведено недоцільність застосування ряду препаратів метаболічної дії, суперечливими є рекомендації щодо обсягів інфузійної терапії та доз препаратів інотропної підтримки при лікуванні гіпоксичних уражень ЦНС. Тому актуальними є дослідження щодо застосування нових методик, які ґрунтуються на патогенетичних аспектах перинатальної асфіксії.

Результати проведених нами експериментальних та клінічних досліджень і дані, представлені у сучасній науковій літературі, стали підставою для розроблення кластерної моделі організації лікування та виходжування новонароджених з асфіксією.

Стратегічним завданням при цьому було визначено підвищення якості та ефективності надання медичної допомоги новонародженим з асфіксією шляхом удосконалення заходів лікувально-реабілітаційного, управлінського та організаційного характеру. Тактичним – зниження показників смертності, ускладнень та підвищення якості життя вражених асфіксією дітей за допомогою лікувально-реабілітаційних заходів.

На основі стратегічної і тактичної мети створення моделі нами були визначено її стрижневі кластери, зокрема:

- комплекс лікувальних заходів, спрямований насамперед на зменшення ушкоджень ЦНС у новонароджених дітей з асфіксією в ранньому неонатальному періоді;
- комплекс реабілітаційних заходів, спрямований на відновлення функції ЦНС та мінімізацію наслідків гіпоксичного ураження ЦНС у новонароджених дітей з асфіксією упродовж першого року життя;
- комплекс організаційних заходів щодо удосконалення системи надання допомоги новонародженим, які перенесли асфіксію;
- комплекс заходів, спрямований на постійне навчання лікарів, середнього медичного персоналу з питань первинної реанімації та післяреанімаційного ведення новонароджених.

## **7.1. Наукове обґрунтування та ефективність комплексу заходів для лікування дітей, які народились із асфіксією**

### **7.1.1. Методологія дослідження**

Для визначення ефективності комплексу заходів лікування дітей з асфіксією було вибрано методику рандомізованого дослідження. Розподіл на групи відбувався таким чином. Дітей, у яких на 20-й хвилині після народження було 6 і менше балів за шкалою Апгар, було довільно рандомізовано і призначено один із чотирьох варіантів лікування: а) стандартне (розділ 4); б) стандартне з Ліпіном<sup>®</sup>; в) стандартне з Цереброкурином<sup>®</sup>; г) стандартне лікування з Ліпіном<sup>®</sup> та Цереброкурином<sup>®</sup>. В кінці третьої доби життя після визначення клінічних і параклінічних критеріїв було проведено розподіл дітей на групи залежно від ступеня тяжкості асфіксії відповідно до

наказу №312 МОЗ України [456]. Таким чином, було сформовано 9 груп спостереження: I групу (n = 70) сформували із здорових новонароджених; II (n = 55) і III (n = 25) – із новонароджених з помірною асфіксією та тяжкою асфіксією, відповідно, які отримували стандартне лікування; IV (n = 30) і V (n = 10) – з помірною асфіксією та тяжкою асфіксією, яким додатково до стандартної терапії призначили Ліпін®; VI (n = 30) і VII (n = 10) – з помірною і тяжкою асфіксією, яким додатково до стандартної терапії призначили Цереброкурин®; VIII (n = 30) та IX (n = 10) – із новонароджених з помірною та тяжкою асфіксією, відповідно, яким додатково до стандартної терапії призначили Ліпін® і Цереброкурин® (рис. 7.1).

Для включення дітей у групи ми керувалися такими вимогами:

- згода батьків на проведення спостережень за їхньою дитиною;
- термін гестації – 38–40 тижнів;
- вага дитини при народженні – більше 2800 г.

Дітей, у яких в першу добу життя було виявлено вроджені вади розвитку, внутрішньоутробне інфікування, жовтяницю будь-якого генезу, не включали в групи обстеження.

Моніторинг безпеки пацієнтів при призначенні Ліпіну®, Цереброкуруну® або їх поєднання здійснювали за такими критеріями: зміна неврологічного статусу, артеріального тиску, ЧСС, частоти дихання; засвоєння їжі; зміни характеру випорожнень, діурезу; зміни на шкі-

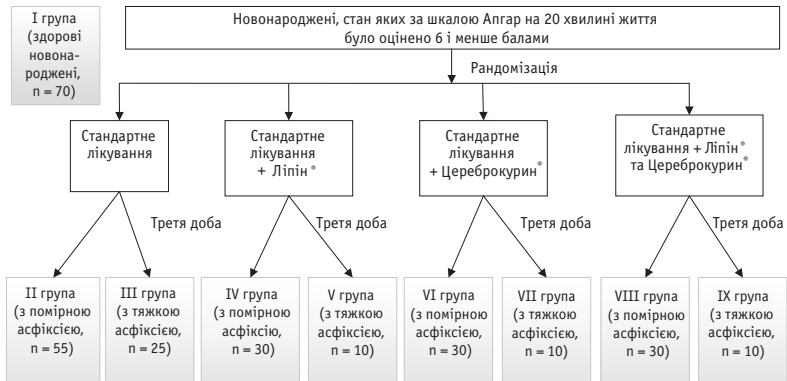


Рисунок 7.1. Принцип розподілу дітей на групи

рі, появу яких можна було пов'язати з уведенням зазначених препаратів, а не пояснити іншими причинами.

Усіх немовлят, стан яких за шкалою Апгар на 20 хвилині життя було оцінено 6 і менше балами, відразу після народження було охоплено заходами з первинної реанімації новонароджених відповідно до наказів №194 та №312 МОЗ України.

Новонароджені, що увійшли до груп спостереження, та здорові діти були оглянуті неврологом та окулістом. При обстеженні, крім загальноклінічних, використовувались методи оцінювання неврологічного стану новонародженого за такими чинниками, як рухова активність, крик, біципітальний рефлекс, колінний рефлекс, рефлeksi Moro та Бабкіна, хапальний рефлекс, а також за результатами НСГ (за допомогою апарата «Алока-500», та секторального датчика 5 МГц), ЕхоКГ, УЗД органів черевної порожнини. Всі обстеження, у тому числі й оцінювання неврологічного профілю, проводились у динаміці на першу, третю та шосту добу життя дитини.

Після ідентифікації стану новонародженого проводилось лікування, спрямоване на стабілізацію гемодинаміки та забезпечення адекватної вентиляції легенів немовлят з асфіксією. При нестабільній гемодинаміці проводилась інфузія дофаміну або добутаміну в дозах, які забезпечували нормальний артеріальний тиск.

Одним із ключових моментів лікування новонароджених з асфіксією, який суттєво може вплинути на подальший психофізичний розвиток дитини, є ШВЛ, тому щодо усіх дітей із зазначеною патологією ми використовували єдиний алгоритм проведення ШВЛ та її моніторингу. Цей алгоритм має три складові: догляд за дитиною, яка перебуває на ШВЛ, моніторинг параметрів вентиляції та менеджмент ШВЛ.

Догляд за дитиною передбачав такі аспекти: а) підтримання температури тіла у межах 36,5–37,5°C та необхідної вологості повітря; б) контроль за шкірою (мінімальне використання лейкопластиру, обережний захист шкіри в місцях найбільшого тиску); в) зміни позицій тіла під час ШВЛ, з урахуванням того, що тривале лежання на спині сприяє розвитку ателектазів та осередків інтерстиціальних емфізем, а позиція на животі покращує вентиляцію шляхом збільшення легеневого комплаєнсу та полегшення дренажу, санації секрету, постурального дренажу, вібрації та легкої перкусії грудної клітки.

Моніторинг стану дитини, який проводили ШВЛ, включав дослідження газів капілярної або венозної крові, пульсоксиметрію, кап-



нографію та контроль вітальних функцій (обстеження та оцінювання дихальних зусиль, аускультация легенів, артеріальний тиск, погодинний діурез). Рутинним лабораторним моніторингом передбачалося визначення вмісту гемоглобіну, гематокриту; іонів калію, кальцію, натрію, хлору; сечовини, креатиніну, залишкового азоту. Моніторинг вентиляції легень проводили за такими критеріями: вміст кисню ( $\text{FiO}_2$ ), відносна вологість, температура, середній тиск у дихальних шляхах, функція легенів (дихальний об'єм, хвилинна вентиляція, комплайнс, резистентність, константа часу).

Основними аспектами контролювання стану новонароджених при ШВЛ були такі:

- підтримання адекватної оксигенації для досягнення фізіологічних рівнів  $\text{PaCO}_2$  враховуючи те, що гіперкапнія ( $\text{PaCO}_2 > 35\text{--}45 \text{ mm Hg}$ ) спричиняє посилення інтрацелюлярного ацидозу та енергодефіциту, а гіпокапнія ( $\text{PaCO}_2 < 20\text{--}25 \text{ mm Hg}$ ) – розвиток перивентрикулярної лейкомаляції та сенсорно-невральну втрату слуху в дітей. При цьому ми уникали гіпероксії, яка може призводити до додаткових ушкоджень головного мозку через вірогідне послаблення церебрального кровотоку та вазооблітеруючих змін;
- підтримання адекватної перфузії шляхом уникнення артеріальної гіпотонії та гіпертензії (за потреби здійснювали ізотонічне підтримання разом із базовою терапією);
- підтримка нормального рівня глюкози, зважаючи на те що гіперглікемія і, відповідно, гіперосмолярність сприяють збільшенню вмісту лактату в головному мозку;
- уникнення рідинного навантаження для профілактики церебральних розладів;
- антибіотикотерапія у разі виділення патологічної флори й кантомінації нею немовлят;
- протисудомна терапія (фенобарбітал за показаннями).

### **7.1.2. Медична ефективність метаболічної терапії порівняно зі стандартним комплексом лікування новонароджених з асфіксією**

Як зазначено у розділі 6, у новонароджених дітей із тяжкою асфіксією спостерігається енергетичний дисметаболізм клітин із зростанням рівня КФК-BB та HSE – субстратів, що є маркерами підвищеної проникливості клітинних мембран або їх руйнування. Тому при розробленні комплексу заходів для лікування новонароджених із зазна-

ченою патологією ми звернули увагу на вибір препарату, дія якого була б спрямована насамперед на корекцію виявлених змін, а саме на нормалізацію функціонування клітинної мембрани із забезпеченням її енергетичного потенціалу. Цим вимогам відповідає вітчизняний ліпосомний препарат Ліпін<sup>®</sup>, дозволений до застосування при лікуванні новонароджених (інструкція з медичного застосування та наказ №182 МОЗ України від 27.07.2000, реєстраційне свідоцтво № П.07.00/02115) [587–589]. Відомо, що саме ліпосоми підвищують резистентність клітинних мембран до гіпоксії, нормалізують процеси тканинного дихання, покращують мікроциркуляцію і реологічні властивості крові [591–594].

Крім того, результати наших експериментальних досліджень показали (розділ 3), що в стовбурі мозку щуренят, які отримували Ліпін<sup>®</sup>, спостерігалось відновлення структури нейронів та нейроглії. При цьому введення Ліпін<sup>®</sup> щуренят, підданим впливу помірної гіпоксії, приводило до зменшення патологічних змін у структурах стовбура мозку й наближення рівня експресії генів CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 і їх співвідношення до показників у інтактних тварин. Натомість у підгрупі щуренят, які перенесли тяжку гіпоксію, таких змін не було виявлено.

З урахуванням цього ми провели рандомізоване дослідження, метою якого було визначити клінічну ефективність комплексу лікування новонароджених із асфіксією із застосуванням Ліпін<sup>®</sup>, порівняно зі стандартною терапією. Методологію визначення медичної ефективності Ліпін<sup>®</sup> було вибудовано відповідно до правил клінічних досліджень [488]. Групу спостереження сформували із 30 новонароджених із помірною асфіксією та 10 немовлят із тяжкою асфіксією, які отримували в комплексному лікуванні Ліпін<sup>®</sup>, що призначався у дозі 10–15 мг/кг внутрішньовенно одноразово, з першої по шосту добу життя (рис. 7.2, додаток Е).

Стандартний комплекс лікування було призначено 55 новонародженим з помірною та 25 немовлятам із тяжкою асфіксією. Групою порівняння були 70 здорових новонароджених (див. рис. 7.2). В усіх дітей на першу добу визначали активність ЛДГ, СДГ, рівень НСЕ, ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 у сироватці крові та ОА в сечі, на третю добу – рівень ЛДГ, НСЕ, ОА, а на шосту – активність СДГ, рівень ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 у сироватці крові та ОА в сечі.

Для уникнення випадкових помилок та впливу небажаних факторів ми провели детальний аналіз перинатального анамнезу дітей обстежених груп. Дослідження показало, що сформовані групи особ-

ливо не відрізнялись за поширеністю факторів ризику, які істотно впливають на розвиток асфіксії та ступінь її тяжкості (розділ 4). Зокрема, істотних відмінностей та ускладнень у перебігу вагітності матерів обстежуваних дітей нами не було виявлено (табл. 7.1).

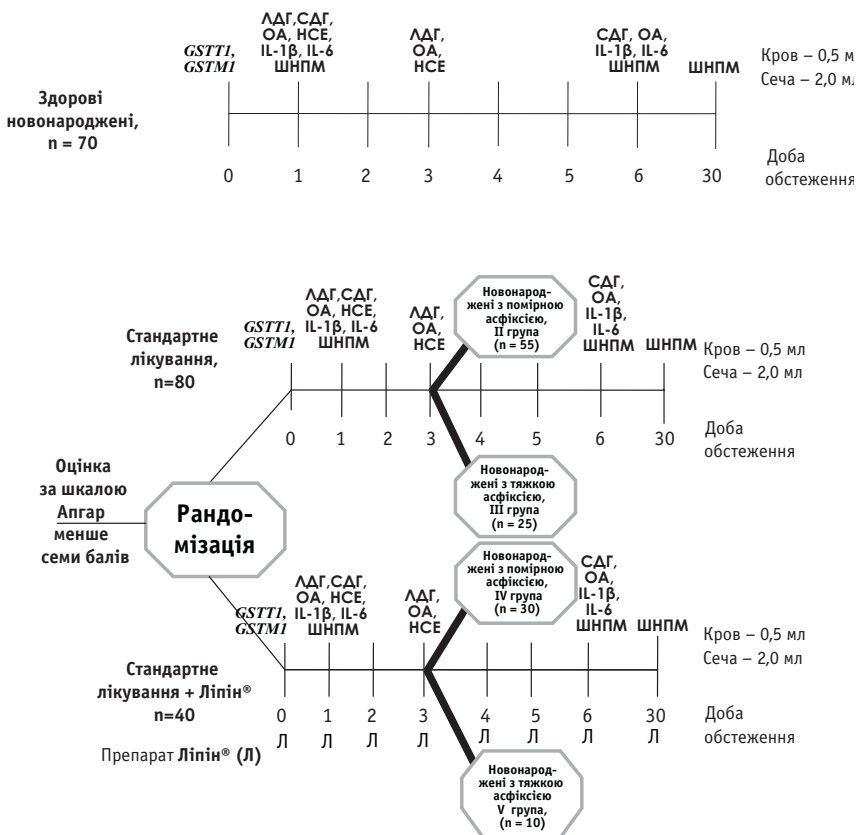


Рисунок 7.2. Дизайн рандомізованого дослідження ефективності стандартного комплексу лікування із застосуванням Ліпину® та без нього

**Таблиця 7.1. Особливості перебігу вагітності у матерів дітей груп спостереження**

Чинники	Групи			
	II, n = 55	IV, n = 30	III, n = 25	V, n = 10
	М (ДІ)	М (ДІ)	М (ДІ)	М (ДІ)
Паритет вагітності	2,02 1,53 : 2,50	1,64 1,16 : 2,18	1,7 31,35 : 2,12	1,8 1,1 : 2,50
Загальна кількість ускладнень на одну жінку	1,40 1,10 : 1,70	1,0 0,64 : 1,37	1,56 1,09 : 2,03	1,1 0,48 : 1,72
Ускладнення вагітності:	Абс.%	Абс.%	Абс.%	Абс.%
• токсикоз	2 3,63 ± 2,52	1 3,33 ± 3,28	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82
• загроза переривання	20 36,36 ± 6,49	6 20,0 ± 7,30	10 40,0 ± 9,80	4 40,0 ± 15,5
• анемія	15 27,27 ± 6,01	7 23,33 ± 7,72	1 4,0 ± 3,92	0 0 ± 7,82
• дистрес плода	16 29,01 ± 6,12	8 26,67 ± 4,95	9 36,0 ± 9,6	5 50,0 ± 15,8
• багатоводдя	7 12,73 ± 4,50	2 6,67 ± 2,56	1 4,0 ± 3,92	0 0 ± 7,82
• маловоддя	3 5,45 ± 3,06	2 6,67 ± 2,56	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82
• стаціонарне лікування	2 3,63 ± 2,52	0 0 ± 3,04	2 8,0 ± 5,43	1 10,0 ± 9,49
• кольпіт	9 16,36 ± 3,86	2* 6,67 ± 2,56	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82

Примітка:

\* p &lt; 0,05 відносно показників II групи.

Крім того, нами не було виявлено суттєвих відмінностей у поширеності серед матерів обстежених дітей ускладнень перебігу пологів (табл. 7.2).

**Таблиця 7.2. Особливості перебігу пологів у матерів дітей груп спостереження**

Чинники	Групи			
	II, n = 55	IV, n = 30	III, n = 25	V, n = 10
	М (ДІ)	М (ДІ)	М (ДІ)	М (ДІ)
Паритет пологів	1,35 1,17 : 1,52	1,16 1,01 : 1,31	1,4 1,14 : 1,66	1,4 0,97 : 1,83
Загальна кількість ускладнень на одну жінку	0,87 0,65 : 1,09	0,93 0,67 : 1,20	1,04 0,71 : 1,37	0,4 0,08 : 0,72
Оцінка стану дитини у балах за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя	5,07 4,74 : 5,41	4,93 4,50 : 5,36	2,44 2,08 : 2,80	2,45 1,87 : 3,04
Оцінка стану дитини у балах за шкалою Апгар на 5-й хвилині	6,71 6,45 : 6,97	6,76 6,49 : 7,04	4,33 3,72 : 4,94	3,0 2,26 : 3,74
Вага дитини при народженні, г	3523,76 3393,0 : 3654,5	3440,86 3271,6 : 3610,6	3482,04 3331,3 : 3632,8	3449,36 3030,6 : 3868,2
<b>Ускладнення пологів:</b>	<b>Абс.%</b>	<b>Абс.%</b>	<b>Абс.%</b>	<b>Абс.%</b>
• слабкість пологової діяльності	6 10,91 ± 4,2	6 20,0 ± 7,3	5 20 ± 8,0	1 10,0 ± 9,49
• стимулювання пологової діяльності	2 3,64 ± 2,53	1 3,33 ± 3,28	0 0 ± 3,59	0 0 ± 7,82
• відшарування плаценти	1 1,82 ± 1,80	2 6,67 ± 4,56	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82
• передчасне відходження навколоплідних вод	4 7,27 ± 3,50	2 6,67 ± 4,56	2 8,0 ± 5,43	1 10,0 ± 9,49
• кесарів розтин	11 20,0 ± 39	5 16,67 ± 6,8	4 16,0 ± 7,33	1 10,0 ± 9,49
• використання порожнинних щипців	1 1,82 ± 1,80	1 3,33 ± 3,28	1 4,0 ± 1,99	0 0 ± 7,82
• амніотомія	3 5,45 ± 3,06	3 10,0 ± 5,48	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82
• епізіотомія	9 16,36 ± 4,99	2 6,67 ± 4,56	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82
• прееклампсія	2 3,64 ± 2,53	1 3,33 ± 3,28	1 4,0 ± 1,99	0 0 ± 7,82

Продовження таблиці 7.2

Чинники	Групи			
	II, n = 55	IV, n = 30	III, n = 25	V, n = 10
	М (ДІ)	М (ДІ)	М (ДІ)	М (ДІ)
• обвиття плода пуповиною	9 16,36 ± 4,99	6* 20,0 ± 7,30	6 24,0 ± 8,54	0** 0 ± 7,82
• аспірація	10 18,18 ± 5,20	11 36,67 ± 8,8	9 38,0 ± 5,72	2** 20,0 ± 4,43

Примітки:

\*  $p < 0,05$  відносно показників II групи;

\*\*  $p < 0,05$  відносно показників III групи.

Ефективність комплексу лікувальних заходів із застосуванням Ліпіну® визначали за такими чинниками:

- активність ЛДГ, СДГ, продуктів метаболічного перетворення ОА;
- рівень «ранніх маркерів» гіпоксичного ураження ЦНС: НСЕ, цитокінів ІІ-1β, ІІ-6.

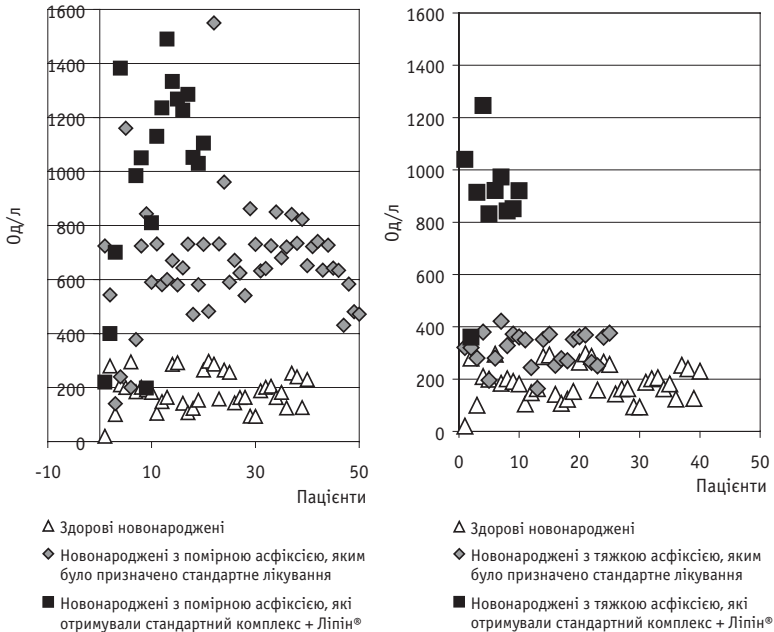
Також при аналізі ефективності запропонованого методу лікування застосовували розроблену нами ШНПМ. Вищезазначені показники фіксували у новонароджених обстежуваних груп упродовж раннього неонатального періоду. Після лікування моніторинг тривав 12 місяців.

Як зазначено у розділі 5, внаслідок перенесеної асфіксії відбуваються зміни у ланках цитоенергетичного метаболізму клітин, які мають компенсаторний характер у новонароджених із помірною асфіксією та декомпенсаторний у немовлят із тяжкою асфіксією. Дослідження показало, що у новонароджених із помірною асфіксією, яким було призначено стандартне лікування, активність ЛДГ на третю добу життя знижується (Me – 824 Од/л проти 651 Од/л,  $p < 0,05$ ), тоді як при застосуванні Ліпіну® – зростає (Me – відповідно, 1054 Од/л проти 1117,5 Од/л). У немовлят з тяжкою асфіксією при застосуванні стандартного комплексу активність ЛДГ залишається на тому самому рівні (Me – відповідно, 341 Од/л проти 328 Од/л,  $p > 0,05$ ), а при застосуванні стандартного комплексу з Ліпіном® посилюється (Me – 1108 Од/л проти 971 Од/л,  $p < 0,05$ ). Треба зауважити, що при стандартному лікуванні з Ліпіном® активність ЛДГ на третю добу життя у новонароджених як з помірною, так і з тяжкою асфіксією є істотно вищою, ніж у новонароджених, які отримували стандартне лікування (рис. 7.3).

Про це свідчить зміна медіани активності ЛДГ, яка у новонароджених ІV групи становила 1117,5 Од/л проти 651 Од/л у немовлят ІІ групи ( $p < 0,05$ ) та 1108 Од/л у немовлят V групи проти 328 Од/л у немовлят ІІІ групи ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, застосування Ліпіну® у лікуванні новонароджених як при помірній, так і при тяжкій асфіксії сприяє покращенню процесів окислювального фосфорилування, а значить, і тканинного дихання, про що свідчить істотне зростання активності ЛДГ у зазначеної категорії дітей.

Що стосується активності СДГ, то, як видно зі скаттограми (рис. 7.4), кількість лімфоцитів, що містять гранули з високою активністю, у немовлят із помірною асфіксією при стандартному лікуванні з Лі-

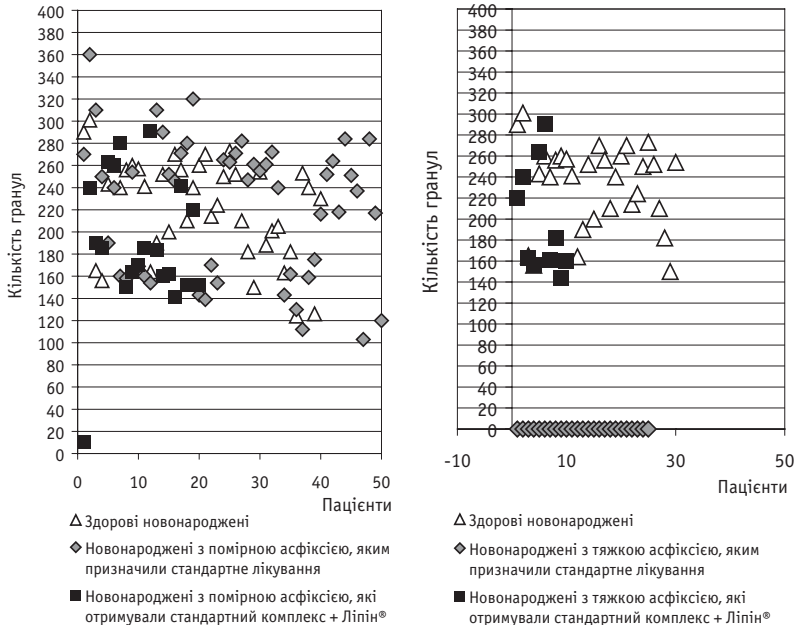


**Рисунок 7.3. Рівень ЛДГ на третю добу життя у здорових новонароджених і дітей з асфіксією при стандартному лікуванні та при застосуванні комплексу стандартного лікування з Ліпіном®**

піном® на шосту добу життя суттєво не відрізнялась від зазначеного показника у новонароджених, які проходили стандартне лікування, і дорівнювала кількості лімфоцитів з гранулами високої активності у здорових дітей.

У новонароджених з тяжкою асфіксією при застосуванні Ліпіну® кількість лімфоцитів з гранулами високої активності була значно більшою, ніж у новонароджених, які проходили стандартне лікування (відповідно: 198,0 (95% ДІ 165,97 : 230,03) гранул проти 0 гранул,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, застосування Ліпіну® в стандартному комплексі лікування сприяє підвищенню активності СДГ у новонароджених



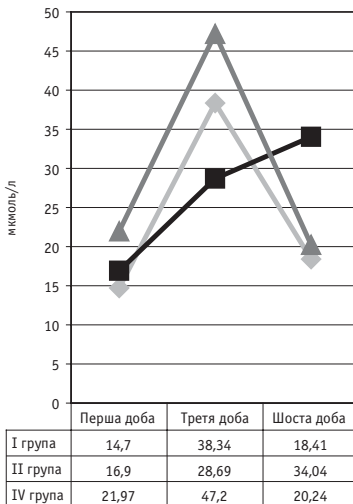
**Рисунк 7.4. Кількість гранул з високою активністю на шосту добу життя у здорових новонароджених і дітей з асфіксією при застосуванні стандартного лікування та комплексу стандартного лікування з Ліпіном®**



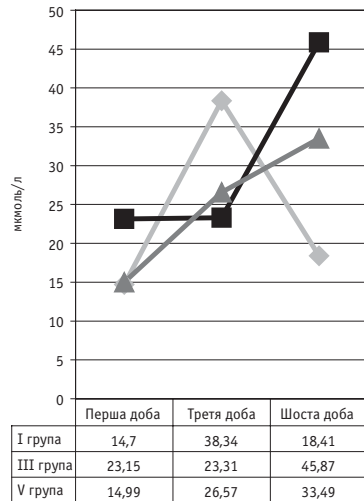
із тяжкою асфіксією, про що свідчить вищий рівень СДГ у зазначеної категорії дітей, ніж у немовлят, яких лікували за стандартною схемою.

Аналіз сумарного рівня ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) показав, що у здорових новонароджених на третю добу життя він значно підвищується в сечі, що треба розглядати як короткочасну компенсаторну реакцію пристосування немовлят до нових умов існування. На шосту добу рівень ОА у них помітно знижується. У немовлят із помірною асфіксією при застосуванні стандартного комплексу лікування сумарний рівень ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) значно підвищується на третю добу і утримується на постійному рівні до шостої доби після народження (рис. 7.5).

Натомість при застосуванні стандартного комплексу з Ліпіном® у новонароджених із помірною асфіксією рівень ОА на третю добу, порівняно з першою, суттєво зростає, а на шосту добу знижується і на-



— I група — II група — IV група

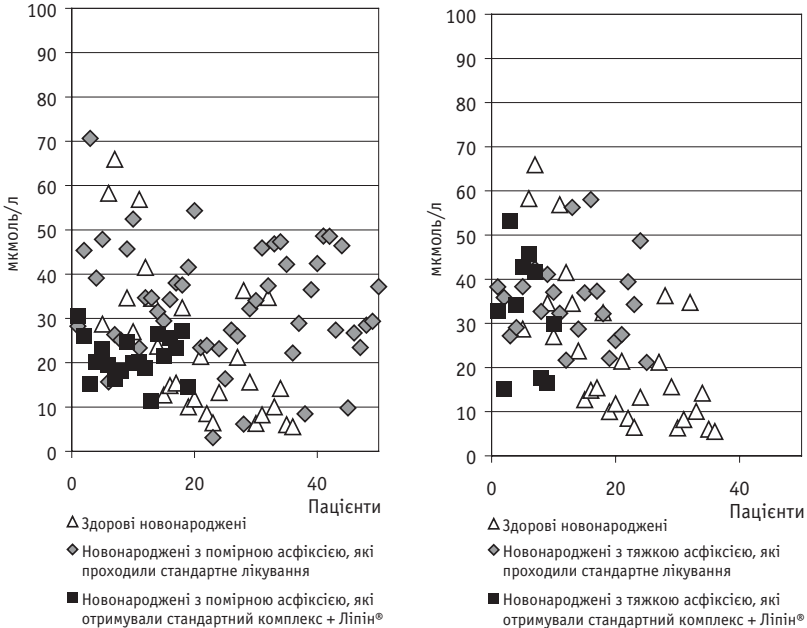


— I група — III група — V група

**Рисунок 7.5.** Медіана сумарного рівня ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) у новонароджених обстежених груп у динаміці раннього неонатального періоду, мкмоль/л

ближається до показника у здорових дітей ( $p > 0,05$ ). У новонароджених із помірною асфіксією при застосуванні тільки стандартного комплексу рівень ОА на третю добу був значно нижчим, ніж у здорових дітей ( $p < 0,05$ ) та немовлят, які отримували Ліпін® ( $p < 0,05$ ).

У дітей із тяжкою асфіксією при застосуванні стандартного комплексу лікування спостерігалось суттєве підвищення рівня ОА лише на шосту добу за відсутності його зростання на третю добу, яке спостерігалось у здорових новонароджених та немовлят з помірною асфіксією. Застосування Ліпіну® у лікуванні новонароджених з тяжкою асфіксією привело до істотного підвищення у них рівня ОА вже на третю добу ( $p < 0,05$ ). На шосту добу ОА продо-



**Рис. 7.6. Сумарний рівень ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) на шосту добу життя у здорових новонароджених і дітей з асфіксією при застосуванні стандартного лікування та комплексу стандартного лікування з Ліпіном®**

вжував зростати, але рівень його був набагато нижчим, ніж у немовлят, які отримували тільки стандартний комплекс лікування ( $p < 0,05$ ) (рис. 7.5).

Як показано на скаттограмі (рис. 7.6), при застосуванні Ліпіну® у новонароджених із помірною асфіксією зменшуються коливання рівня ОА, про що свідчить показник дисперсії, який у дітей IV групи становить 24,28 мкмоль/л, а в дітей II групи – 175,6 мкмоль/л.

Таким чином, включення до комплексу стандартної терапії Ліпіну® сприяє нормалізації рівня ОА у новонароджених дітей як з помірною, так і з тяжкою асфіксією упродовж раннього неонатального періоду. При цьому динаміка змін зазначеного показника у новонароджених із помірною асфіксією не відрізняється від динаміки змін цього показника у здорових дітей.

Дослідженнями встановлено (розділ 6), що у дітей із тяжкою асфіксією на третю добу життя підвищується проникливість клітинних мембран, про що свідчить значно вищий рівень НСЕ у зазначеної категорії, ніж у здорових дітей та дітей із помірною асфіксією. При застосуванні стандартного комплексу з Ліпіном® у новонароджених із помірною асфіксією на третю добу життя констатовано нижчий рівень НСЕ, ніж у новонароджених, які проходили стандартне лікування (відповідно: 43,77 нг/мл проти 54,62 нг/мл,  $p < 0,05$ ) (табл. 7.3). Суттєвої різниці в рівні НСЕ на третю добу життя новонароджених III та V груп нами не виявлено.

**Таблиця 7.3. Рівень нейроспецифічної енолази у новонароджених обстежених груп, нг/мл**

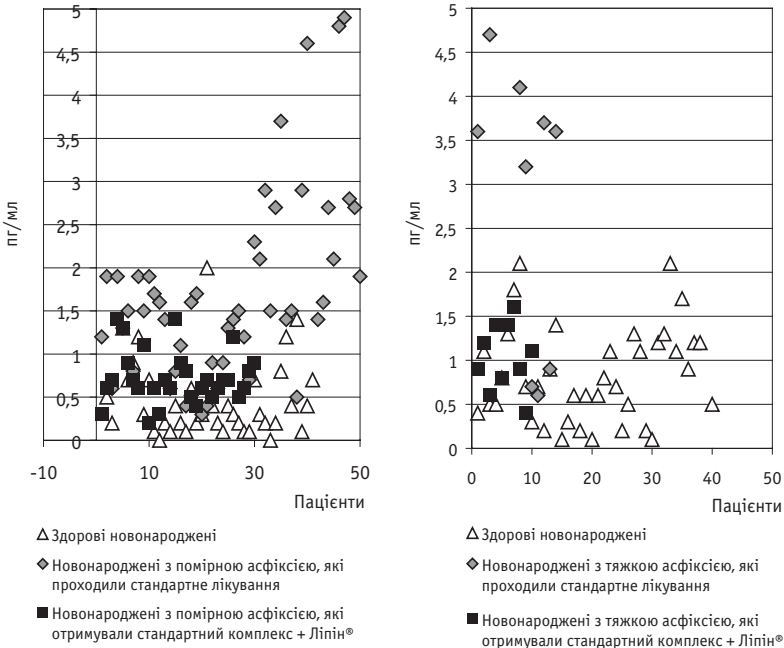
Групи	Перша доба		Третя доба	
	М	ДІ	М	ДІ
II (n = 55)	50,51	95% 46,91 : 54,11	54,62	95% 51,05 : 58,19
III (n = 25)	51,94	95% 42,76 : 61,12	65,09	95% 39,67 : 90,81
IV (n = 30)	51,04	95% 46,13 : 55,95	43,77*	95% 40,09 : 47,45
V (n = 10)	50,76	95% 37,33 : 63,85	43,75	95% 15,07 : 72,43

Примітка:

\*  $p < 0,05$  відносно показників II групи.

Таким чином, отримані дані свідчать, що застосування Ліпіну® у лікуванні новонароджених із помірною асфіксією приводить до зменшення проникливості клітинних мембран, що підтверджується значно нижчим рівнем НСЕ у вказаній категорії дітей, ніж у новонароджених, які проходили стандартне лікування.

Дослідження рівня ІЛ-1 $\beta$  засвідчило, що в динаміці раннього неонатального періоду (на шосту добу від народження) у здорових дітей вказаний показник не змінюється, тоді як у дітей із помірною та тяжкою асфіксією суттєво зростає. При застосуванні Ліпіну® у новонароджених з помірною асфіксією ІЛ-1 $\beta$  на шосту добу життя не залишається на тому самому рівні (відповідно: 0,78 (95% ДІ 0,67 : 0,9) пг/мл та 0,73 (95% ДІ 0,62 : 0,84) пг/мл,  $p > 0,05$ ). У новонароджених із тяжкою ас-



**Рисунок 7.7.** Рівень ІЛ-1 $\beta$  на шосту добу життя у здорових новонароджених і дітей з асфіксією при застосуванні стандартного лікування та комплексу стандартного лікування з Ліпіном®

фіксією при застосуванні Ліпіну® рівень ІЛ-1β дещо підвищується (відповідно: 0,74 (95% ДІ 0,6 : 0,88) пг/мл та 1,03 (95% ДІ 0,79 : 1,27) пг/мл,  $p > 0,05$ ), але це підвищення не має статистичного значення (рис. 7.7). Треба зауважити, що як при помірній, так і при тяжкій асфіксії ІЛ-1β у новонароджених, яким вводять Ліпін®, на шосту добу досягає величини зазначеного показника у здорових дітей.

Що стосується ІЛ-6, то у здорових дітей та новонароджених із помірною асфіксією при стандартному лікуванні на шосту добу життя показник ІЛ-6 істотно знижується, а у новонароджених з тяжкою асфіксією залишається на тому самому рівні. Як показало дослідження, застосування Ліпіну® в комплексному лікуванні не призвело до суттєвих змін рівня ІЛ-6 як у новонароджених з помірною, так і у дітей з тяжкою асфіксією (рис. 7.8), що підтверджується відсутністю

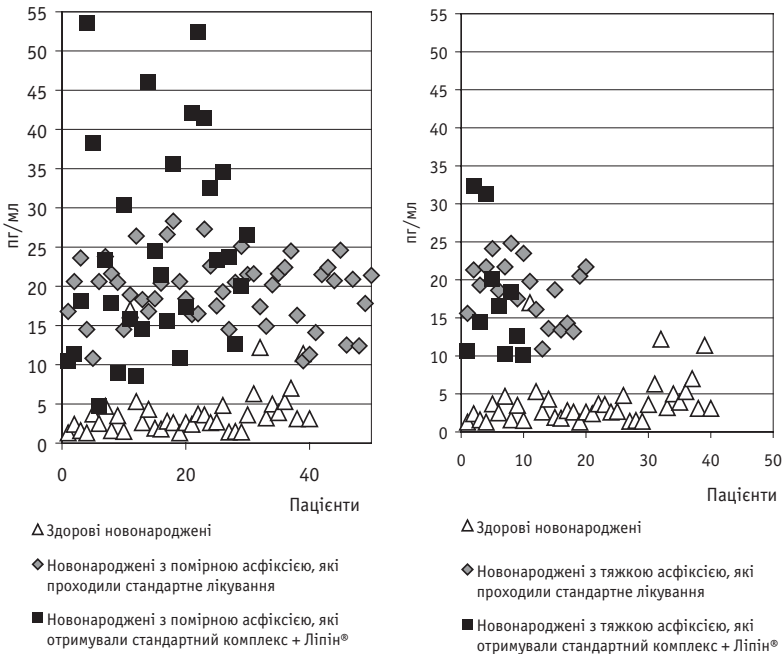
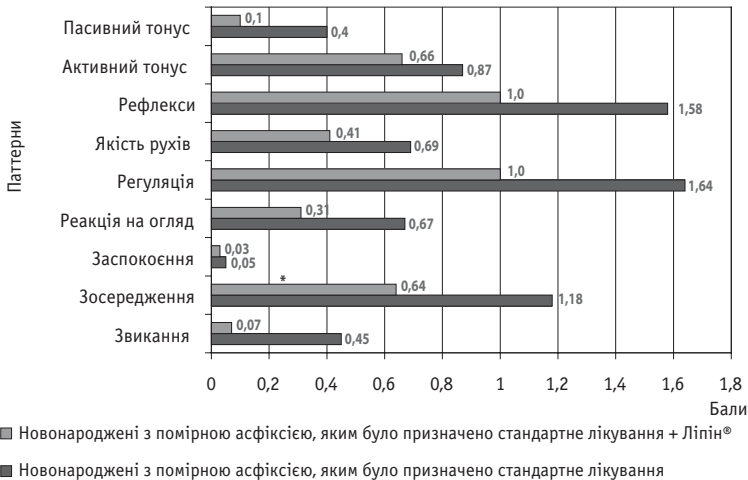


Рисунок 7.8. Рівень ІЛ-6 на шосту добу життя у новонароджених обстежених груп

значних розбіжностей у рівнях цього показника у дітей II і IV груп та дітей III і V груп.

Таким чином, ймовірно, що Ліпін® зменшує запальну реакцію клітин на гіпоксію, про що свідчить зниження рівня IL-1 $\beta$  у новонароджених з асфіксією на шосту добу, але не впливає на активність протизапальних цитокінів.

Для доведення клінічної ефективності запропонованого нами комплексу лікування із застосуванням Ліпіну® було проведено обстеження дітей за ШНПМ в першу та шосту добу життя. Дослідження показало, що у новонароджених з помірною асфіксією як при стандартному лікуванні з Ліпіном®, так і без нього на шосту добу життя спостерігається однакова загальна кількість атипових реакцій, відповідно: 24,21% та 25,5% ( $p > 0,05$ ). Більш детальний аналіз результатів оцінювання стану новонароджених за ШНПМ показав, що вже на шосту добу після застосування Ліпіну® кількість атипових реагувань новонародже-



**Рисунок 7.9. Результати нейроповедінкового моніторингу обстежених немовлят із помірною асфіксією за окремими паттернами на шосту добу життя (у балах)**

Примітка:

\*  $p < 0,05$  порівняно з новонародженими, яким було призначено стандартне лікування.

них IV групи з паттерну звикання є набагато меншою, порівняно із дітьми, яких лікували за стандартною схемою. За всіма іншим паттернами нами констатовано тенденцію до зменшення кількості атипових реактувань новонароджених IV групи порівняно з дітьми II групи, але ці зміни не мають статистичного значення (рис. 7.9).

Що стосується клінічної ефективності Ліпіну<sup>®</sup>, то у групі новонароджених із тяжкою асфіксією, ми не виявили істотної різниці у загальній кількості атипових реакцій новонароджених III та V груп. Зокрема, при тяжкій асфіксії у разі стандартного лікування у новонароджених на шосту добу цей показник становив 39,16% (95% ДІ 31,4 : 46,0), а при застосуванні стандартного комплексу з Ліпіном<sup>®</sup> – 52,74% (95% ДІ 39,4 : 66,1).

Таким чином, застосування метаболічної терапії в стандартному комплексі лікування новонароджених, які перенесли асфіксію, приводить до нормалізації у них енергетичного метаболізму клітин, послаблення ендотеліальної дисфункції на шосту добу життя та зниження проникливості клітинних мембран на третю добу.

### **7.1.3. Медична ефективність нейропротекторної терапії порівняно зі стандартним комплексом лікування**

На основі власних експериментальних досліджень та викладеної в наукових працях фахівців різних країн інформації щодо значущості апоптозу в морфогенезі клітини, зокрема нейроцитів, ми дійшли висновку, що для ефективного лікування новонароджених з асфіксією потрібен препарат, який впливав би на апоптоз та експресію генів раннього реагування. Нашу увагу привернув такий препарат нейропротекторної дії, як Цереброкуруин<sup>®</sup> (інструкція з медичного застосування та наказ №839 МОЗ України від 18.12.07, реєстраційне свідоцтво №UA/7516/01/01). Цей нейропептид вільно проникає через гематоенцефалічний бар'єр і здійснює багатофакторний вплив на ЦНС, що характеризується високою ефективністю та вираженим спрямуванням дії при дуже малій його концентрації в організмі [595].

Наші експериментальні дослідження (розділ 3) показали, що застосування Цереброкуруину<sup>®</sup> в умовах створеної гіпоксії у тварин нормалізує енергообмін нейроцитів стовбура головного мозку шляхом збільшення загальної кількості мітохондрій, зменшення пошкоджених органел, а також відновлення мієлінових оболонок.

Тому було проведено рандомізоване дослідження ефективності Цереброкуруину<sup>®</sup> в комплексі стандартної терапії порівняно із стан-

дартною схемою лікування новонароджених дітей, які перенесли асфіксію (рис. 7.10; додаток Е).

Групи сформуливали таким чином: II – новонароджені з помірною асфіксією (n = 55) та III – новонароджені з тяжкою асфіксією (n = 25), яким було призначено стандартне лікування; VI – з помірною асфіксією (n = 30) та VII – з тяжкою асфіксією (n = 10), яким додатково до стандартної терапії призначався Цереброкурин® (у дозі 0,5 мл внутрішньом'язево у першу, третю та п'яту добу).

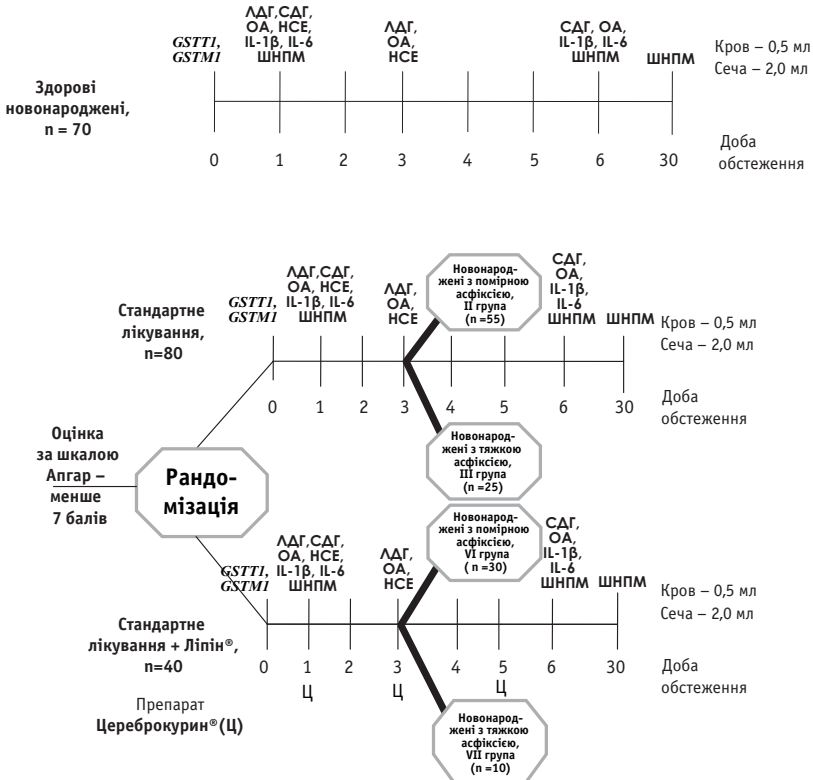


Рисунок 7.10. Дизайн рандомізованого дослідження щодо ефективності стандартного комплексу лікування із застосуванням Цереброкуруину® та без нього



У першу добу в усіх дітей визначали активність ЛДГ, СДГ, рівень НСЕ, ІL-1 $\beta$  і ІL-6 в сироватці крові та ОА в сечі, на третю добу – рівень ЛДГ, НСЕ, ОА, а на шосту – активність СДГ, рівень ІL-1 $\beta$ , ІL-6 в сироватці крові та ОА в сечі.

Як видно з таблиць 7.4 та 7.5, сформовані групи суттєво не відрізнялись за поширеністю факторів ризику перинатального анамнезу.

**Таблиця 7.4. Особливості перебігу вагітності у матерів дітей груп спостереження**

Показники	Групи			
	II, n = 55	VI, n = 30	III, n = 25	VII, n = 10
	М (ДІ)	М (ДІ)	М (ДІ)	М (ДІ)
Паритет вагітності	2,02 1,53 : 2,50	1,9 1,37 : 2,43	1,73 1,35 : 2,12	2,0 1,23 : 2,77
Загальна кількість ускладнень на одну жінку	1,40 1,10 : 1,70	0,82 1,09 : 1,46	1,56 1,09 : 2,03	0,7 0,28 : 1,12
<b>Ускладнення вагітності:</b>	<b>Абс.%</b>	<b>Абс.%</b>	<b>Абс.%</b>	<b>Абс.%</b>
• токсикоз	2 3,63 $\pm$ 2,52	2 6,67 $\pm$ 4,56	2 8,0 $\pm$ 5,43	0 0 $\pm$ 7,82
• загроза переривання	20 36,36 $\pm$ 6,49	11 36,67 $\pm$ 8,80	10 40,0 $\pm$ 9,80	2 20,0 $\pm$ 12,65
• анемія	15 27,27 $\pm$ 6,01	3* 10,0 $\pm$ 5,48	1 4,0 $\pm$ 3,92	1 10,0 $\pm$ 9,49
• дистрес плода	16 29,01 $\pm$ 6,12	3* 10,0 $\pm$ 5,48	9 36,0 $\pm$ 9,6	0** 0 $\pm$ 7,82
• багатоводдя	7 12,73 $\pm$ 4,50	3 10,0 $\pm$ 5,48	1 4,0 $\pm$ 3,92	1 10,0 $\pm$ 9,49
• маловоддя	3 5,45 $\pm$ 3,06	1 3,33 $\pm$ 8,61	2 8,0 $\pm$ 5,43	0 0 $\pm$ 7,82
• стаціонарне лікування	2 3,63 $\pm$ 2,52	0 0 $\pm$ 3,04	2 8,0 $\pm$ 5,43	0 0 $\pm$ 7,82
• кольпіт	9 16,36 $\pm$ 3,86	1 3,33 $\pm$ 8,61	2 8,0 $\pm$ 5,43	2 20,0 $\pm$ 9,49

Примітки:

\* p < 0,05 відносно показників II групи;

\*\* p < 0,05 відносно показників III групи.

**Таблиця 7.5. Особливості перебігу пологів у матерів дітей групи спостереження**

Показники	Групи			
	II, n = 55	VI, n = 30	III, n = 25	VII, n = 10
	М (ДІ)	М (ДІ)	М (ДІ)	М (ДІ)
Паритет пологів	1,35 1,17 : 1,52	1,27 1,08 : 1,45	1,4 1,14 : 1,66	1,4 1,08 : 1,72
Загальна кількість ускладнень на одну жінку	0,87 0,65 : 1,09	1,03 0,76 : 1,31	1,04 0,71 : 1,37	0,8 0,31 : 1,29
Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині (балів)	5,07 4,74 : 5,41	5,76 5,31 : 6,20	2,44 2,08 : 2,80	2,0 1,49 : 2,51
Стан дитини за шкалою Апгар на п'ятій хвилині життя (балів)	6,71 6,45 : 6,97	6,31 6,06 : 6,57	4,33 3,72 : 4,94	3,4 2,37 : 4,52
Вага при народженні, г	3523,76 3393,01 : 36,54,52	3394,41 3268,35 : 3520,48	3482,04 3331,30 : 3632,78	3750,0 3413,56 : 4086,45
<b>Ускладнення пологів:</b>	<b>Абс.%</b>	<b>Абс.%</b>	<b>Абс.%</b>	<b>Абс.%</b>
• слабкість пологової діяльності	6 10,91 ± 4,2	2 6,67 ± 4,56	5 20 ± 8,0	0 0 ± 7,82
• стрімкі пологи	0 0 ± 1,72	11* 36,67 ± 8,8	0 0 ± 3,59	0 0 ± 7,82
• стимуляція пологової діяльності	2 3,64 ± 2,53	3 10,0 ± 5,48	0 0 ± 3,59	0 0 ± 7,82
• відшарування плаценти	1 1,82 ± 1,80	3 10,0 ± 5,48	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82
• передчасне відходження навколоплідних вод	4 7,27 ± 3,50	0 0 ± 3,04	2 8,0 ± 5,43	2 20,0 ± 12,65
• кесарів розтин	11 20,0 ± 5,39	3 10,0 ± 5,48	16 4,0 ± 7,33	2 20,0 ± 12,65
• застосування порожнинних щипців	1 1,82 ± 1,80	1 33,33 ± 8,61	1 4,0 ± 1,99	0 0 ± 7,82
• амніотомія	3 5,45 ± 3,06	0 0 ± 3,04	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82
• епізіотомія	9 16,36 ± 4,99	0* 0 ± 3,04	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82

### Закінчення таблиці 7.5

Показники	Групи			
	II, n = 55	VI, n = 30	III, n = 25	VII, n = 10
	М (ДІ)	М (ДІ)	М (ДІ)	М (ДІ)
• прееклампсія	2 3,64 ± 2,53	0 0 ± 3,04	1 4,0 ± 1,99	1 10,0 ± 9,49
• обвивання пуповиною	9 16,36 ± 4,99	1 3,33 ± 8,61	6 24,0 ± 8,54	3 30,0 ± 14,49
• аспірація	10 18,18 ± 5,20	3 10,0 ± 5,48	9 38,0 ± 5,72	2 20,0 ± 12,65

Примітка:

\*  $p < 0,05$  відносно показників II групи.

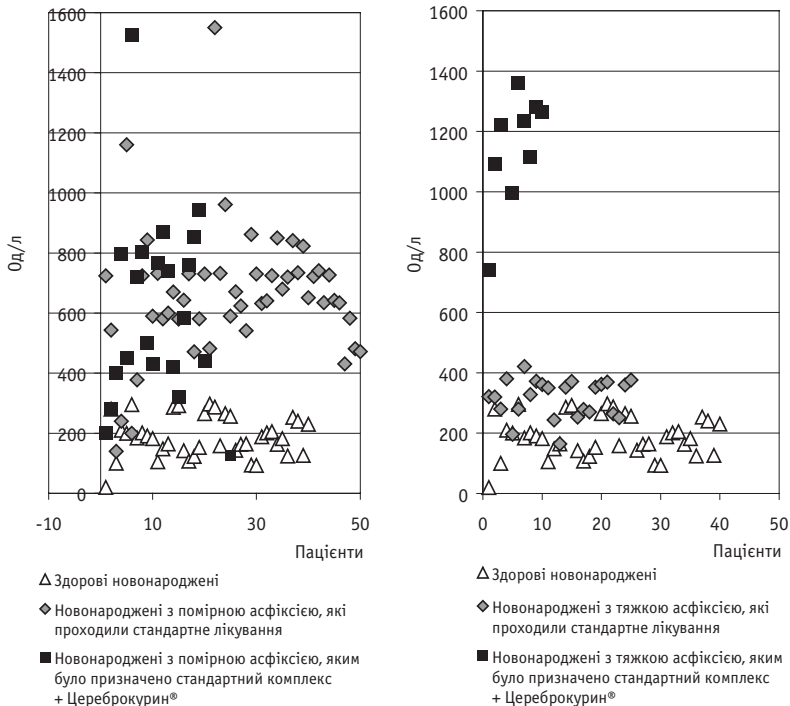
У новонароджених, яким вводили Цереброкурин<sup>®</sup>, ми спостерігали суттєве зменшення тривалості ШВЛ (відповідно:  $6,68 \pm 1,04$  діб проти  $8,6 \pm 1,25$  діб,  $p < 0,05$ ), інотропної підтримки при тяжкій асфіксії ( $4,61 \pm 2,04$  діб проти  $5,6 \pm 1,25$ ,  $p < 0,05$ ), інтенсивного лікування при тяжкій асфіксії ( $18,12 \pm 4,7$  діб проти  $25,67 \pm 3,5$  діб,  $p < 0,05$ ), а також лікування як при помірній ( $p < 0,05$ ), так і при тяжкій асфіксії ( $p < 0,05$ ) порівняно з дітьми, яких лікували за стандартною схемою.

Ефективність комплексу лікувальних заходів із застосуванням Цереброкуруину<sup>®</sup> визначали за активністю ЛДГ, СДГ, продуктів метаболічного перетворення ОА та рівня «ранніх маркерів» гіпоксичного ураження ЦНС: НСЕ, цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6. Також в аналізі ефективності запропонованого методу лікування застосовували розроблену нами ШНПМ.

Дослідження цитоенергетичого метаболізму показало, що у немовлят з помірною асфіксією застосування Цереброкуруину<sup>®</sup> в комплексі стандартного лікування не призводить до істотного підвищення або зниження активності ЛДГ порівняно з дітьми, яких лікували за стандартною схемою. Ми розцінюємо це як відсутність негативно впливу Цереброкуруину<sup>®</sup> на компенсаторні та адаптаційні механізми в організмі дитини, ураженої гіпоксією (рис. 7.11). Водночас, як видно зі скаттограми, у новонароджених з тяжкою асфіксією Цереброкуруин<sup>®</sup> підвищує активність ЛДГ, що підтверджується вищим рівнем ЛДГ у дітей VII групи на третю добу життя порівняно з першою добою (Me – 1227,5 Од/л проти Me – 875 Од/л,  $p < 0,05$ ). У дітей III групи активність ЛДГ залишається на тому самому рівні (відповідно: Me – 341 Од/л та Me – 328 Од/л,  $p > 0,05$ ). На нашу думку,

застосування Цереброкуруину® сприяє покращенню тканинного дихання новонароджених із тяжкою асфіксією та посилює компенсаторну здатність дитини реагувати на гіпоксію.

Як показано у розділі 5, на шосту добу у здорових новонароджених спостерігається істотне зменшення кількості клітин із високою та помірною активністю на тлі однакової кількості клітин із низькою активністю (див. табл. 5.1). У новонароджених із помірною асфіксією впродовж раннього неонатального періоду також констатовано істотне зменшення кількості клітин з помірною та високою активністю на тлі однакової кількості клітин з низькою активністю.



**Рисунок 7.11.** Рівень ЛДГ на третю добу життя у здорових новонароджених і дітей із асфіксією при застосуванні стандартного лікування та комплексу стандартного лікування з Цереброкуруином®

Водночас у новонароджених з тяжкою асфіксією виявлено повне виснаження активності СДГ в лімфоцитах, що підтверджується відсутністю клітин з помірною та високою активністю гранул на тлі незмінної кількості гранул з низькою активністю. У новонароджених із помірною асфіксією застосування стандартного лікування з Цереброкурином® (табл. 7.6) сприяє зменшенню кількості лімфоцитів із високою активністю гранул на шосту добу, відповідно: 358 (95% ДІ 339,4 : 376,6) проти 120 (95 % ДІ 58,02 : 181,98) ( $p < 0,05$ ). Але, як показано на скаттограмі (рис. 7.12), кількість лімфоцитів із високою активністю гранул на шосту добу життя у новонароджених із помірною асфіксією при застосуванні Цереброкурину® значно менша, ніж у дітей, які проходили стандартне лікування.



Рисунок 7.12. Рівень клітин з високою активністю гранул у дітей обстежених груп на шосту добу життя

**Таблиця 7.6.** Активність сукцинатдегідрогенази лімфоцитів у новонароджених, які перенесли асфіксію та проходили стандартне лікування, а також нейропротекторну терапію на першу та шосту добу життя (розрахунок на 50 клітин)

Групи	Середня кількість клітин із різною активністю у першу добу життя			Середня кількість клітин із різною активністю на шосту добу життя		
	0–9	10–19	20 та більше	0–9	10–19	20 та більше
	Кількість гранул у клітині					
II (n = 55)	163,75 95% ДІ 156,30 : 171,20	166,50 95% ДІ 112,01 : 220,99	371,33 95% ДІ 320,97 : 421,70	178,23 95% ДІ 168, 13 : 188,33	34,28 95% ДІ 23,12 : 45,4	220 95% ДІ 195,56 : 244,44
III (n = 25)	151 95% ДІ 124,5 : 177,9	134,23 95% ДІ 101,73 : 166,73	289,4* 95% ДІ 121,6 : 257,2	183,5 95% ДІ 172,65 : 194,34	0* -	0* -
VI (n = 20)	157,00 95% ДІ 154,52 : 159,48	201,00 95% ДІ 179,93 : 222,07	358,00 95% ДІ 339,41 : 376,59	154,50 95% ДІ 133,12 : 175,88	15,50 95% ДІ 5,89 : 25,11	120,00* 95% ДІ 58,02 : 181,98
VII (n = 10)	88,00** 95% ДІ 80,99 : 95,01	71,50** 95% ДІ 68,43 : 74,57	157,00 95% ДІ 153,49 : 160,51	147,00** 95% ДІ 133,85 : 160,15	21,00** 95% ДІ 20,12 : 21,88	77,0** 95% ДІ 9,51 : 144,49

Примітки:

\* p < 0,05 відносно показників II групи;

\*\*p < 0,05 відносно показників III групи.

Що стосується тяжкої асфіксії, то застосування Цереброкуруину® приводить до появи клітин з високою активністю гранул, тоді як у новонароджених, які проходили стандартне лікування, на шосту добу ми спостерігали повне виснаження та відсутність цих клітин (див. рис. 7.12.). Але треба зазначити, що як при помірній, так і при тяжкій асфіксії у новонароджених при застосуванні Цереброкуруину® кількість клітин із високою активністю гранул не досягає вказаного показника у здорових дітей.

Аналіз індексу активності лімфоцитів показав, що застосування Цереброкуруину® у лікуванні новонароджених як з помірною, так і з тяжкою асфіксією, не призводить до змін його величини. Зокрема,

нами не виявлено ні відмінностей у спрямованості змін індексу активності лімфоцитів упродовж раннього неонатального періоду, ні істотних розбіжностей у величині цього показника на шосту добу життя між новонародженими з помірною та тяжкою асфіксією при застосуванні Цереброкуруину® і новонародженими, яким було призначено стандартне лікування (рис. 7.13).

Проведені дослідження показали, що Цереброкуруин® не впливає на енергетичний метаболізм клітин у новонароджених з помірною асфіксією, але сприяє підвищенню ЛДГ та збільшенню кількості лімфоцитів із гранулами високої активності у новонароджених при тяжкій асфіксії.

Дослідження сумарного рівня ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) в сечі показало, що у новонароджених з помірною асфіксією при застосуванні Цереброкуруину® рівень ОА на третю добу дещо підвищується (з 18,53 мкмоль/л до 22,22 мкмоль/л,  $p > 0,05$ ), а на шосту добу знижується (з 22,22 мкмоль/л проти 16,33 мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) і досягає показника у здорових дітей (18,43 мкмоль/л) (рис. 7.14).

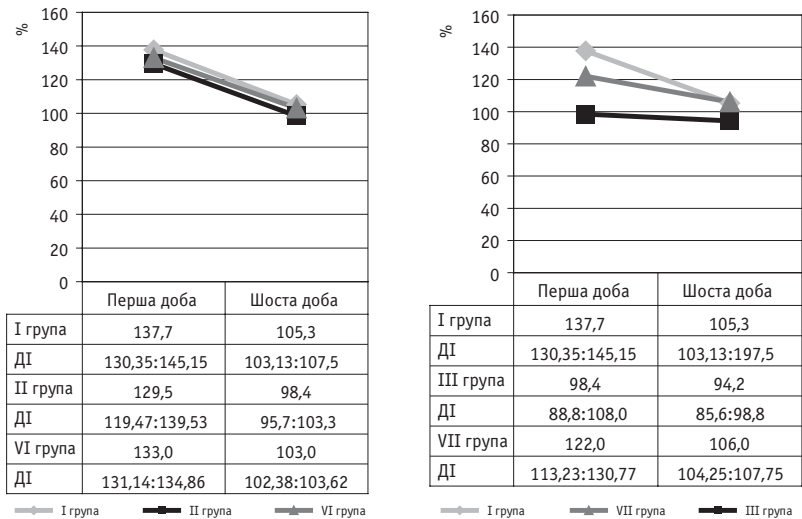
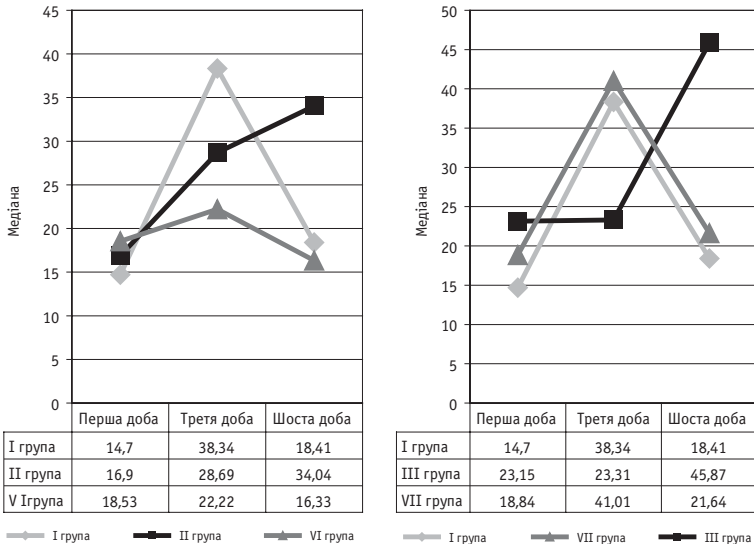


Рисунок 7.13. Динаміка змін індексу активності лімфоцитів у дітей з асфіксією, за якими велось спостереження, %

У новонароджених із помірною асфіксією при застосуванні стандартного комплексу лікування рівень ОА зростає як на третю, так і шосту добу і може обумовлювати, на нашу думку, цілий ряд метаболічних змін у клітині – як позитивних, так і негативних.

Дослідження ОА у новонароджених дітей із тяжкою асфіксією показало, що при застосуванні Цереброкуруину® динаміка змін цього показника впродовж раннього неонатального періоду повністю збігається з динамікою змін у здорових новонароджених, тобто ОА збільшується на третю добу (з 18,84 мкмоль/л до 41,01 мкмоль/л), посилюючи при цьому компенсаторні можливості дитини, і зменшується на шосту добу (з 41,01 мкмоль/л до 21,64 мкмоль/л), нівелюючи негативний вплив ОА, який проявляється у вигляді ендотеліальної дисфункції (рис. 7.15).

Таким чином, застосування Цереброкуруину®, на нашу думку, сприяє послабленню ендотеліальної дисфункції і тим самим в деякій мірі нормалізує гемодинамічні показники.



**Рисунок 7.14.** Зміни сумарного рівня ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) в динаміці раннього неонатального періоду в дітей, за якими велося спостереження, мкмоль/л



Аналіз рівня НСЕ засвідчив, що у новонароджених з помірною асфіксією при застосуванні Цереброкуруину® середнє його значення на третю добу життя знижується з 50,59 нг/мл до 38,05 нг/мл ( $p < 0,05$ ) (табл. 7.7), тоді як у немовлят, яких лікували за стандартною схемою, він залишається на такому самому рівні і навіть спостерігається тенденція до підвищення (з 51,02 нг/мл до 57,34 нг/мл).

Треба підкреслити, що рівень НСЕ у новонароджених VI групи на третю добу життя значно нижчий, ніж у новонароджених, які проходили стандартне лікування (відповідно: 38,05 (95% ДІ 30,58 : 45,52) нг/мл проти 54,62 (95% ДІ 51,05 : 58,19) нг/мл).

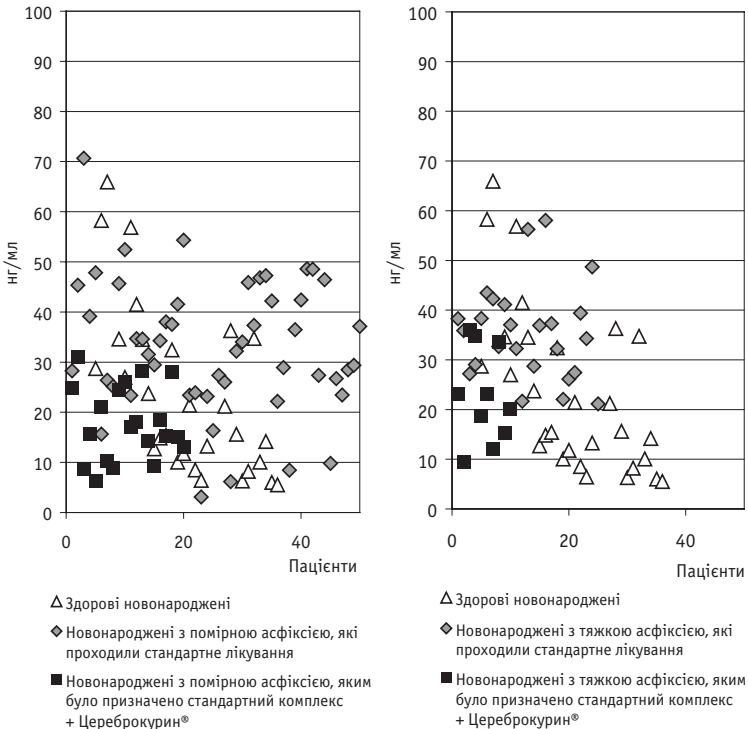


Рисунок 7.15. Зміни сумарного рівня ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) у дітей, за якими велося спостереження, на шосту добу

У новонароджених із тяжкою асфіксією Цереброкурин® не приводить до достовірного зниження рівня НСЕ на третю добу життя, у них цей показник залишається таким же високим, як і в дітей III групи, відповідно: 42,04 (95% ДІ 31,47 : 52,61) нг/мл та 65,09 (95% ДІ 39,67 : 90,81) нг/мл).

**Таблиця 7.7. Рівень нейроспецифічної енолази у новонароджених з асфіксією, яким призначили стандартне лікування та нейропротекторну терапію, нг/мл**

Групи	Перша доба		Третя доба	
	М	ДІ	М	ДІ
II (n = 55)	50,51	95% 46,91 : 54,11	54,62	95% 51,05 : 58,19
III (n = 25)	51,94	95% 42,76 : 61,12	65,09	95% 39,67 : 90,81
VI (n = 30)	50,59	95% 42,93 : 58,25	38,05*	95% 30,58 : 45,52
VII (n = 10)	49,94	95% 33,77 : 66,10	42,04	95% 31,47 : 52,61

Примітка:

\*  $p < 0,05$  відносно показників II групи.

Але треба зазначити, що медіана рівня НСЕ у обстежених дітей із тяжкою асфіксією, які отримували Цереброкурин®, була меншою, ніж у дітей, яким було призначено стандартний комплекс лікування (відповідно, 40,33 нг/мл проти 52,68 нг/мл), що свідчить про меншу кількість дітей VII групи з дуже високим рівнем НСЕ. Рівень НСЕ на третю добу залишався високим і не мав тенденції до зниження.

Нами виявлені також високі кореляційні зв'язки між рівнем НСЕ та іншими метаболічними показниками, які характеризують тяжкість ураження ЦНС. Зокрема, високі прямі кореляційні зв'язки між рівнем НСЕ на третю добу і рівнем глюкози ( $r = 0,80$ ,  $p < 0,05$ ) та рівнем натрію у сироватці крові ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ), а також високі зворотні кореляційні зв'язки між НСЕ та білком ( $r = -0,83$ ,  $p < 0,05$ ), калієм ( $r = -0,67$ ,  $p < 0,05$ ) і хлором ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ). На нашу думку, ці зв'язки свідчать про рівень ураження клітини та ступінь метаболічних змін.

Таким чином, Цереброкурин® сприяє зменшенню проникливості клітинних мембран у новонароджених з асфіксією, що підтверджується меншим рівнем НСЕ у немовлят VI та VII груп на третю добу життя, ніж у дітей, які проходили стандартне лікування.

Рівень IL-1 $\beta$  у новонароджених з помірно асфіксією, яких лікували за стандартною схемою, на шосту добу достовірно збільшувався – з 0,82 (95% ДІ 0,68 : 0,96) пг/мл до 1,83 (95% ДІ 1,49 : 2,17) пг/мл,  $p < 0,05$ ), тоді як у здорових новонароджених він залишався незмінним (розділ 6). Подібну тенденцію зафіксовано і в новонароджених VI групи при застосуванні Цереброкуруину®, в яких рівень IL-1 $\beta$  на шосту добу також не підвищувався (відповідно: 0,91 (95% ДІ 0,75 : 1,07) пг/мл та 0,84 (95% ДІ 0,69 : 1,0) пг/мл) (рис. 7.16).

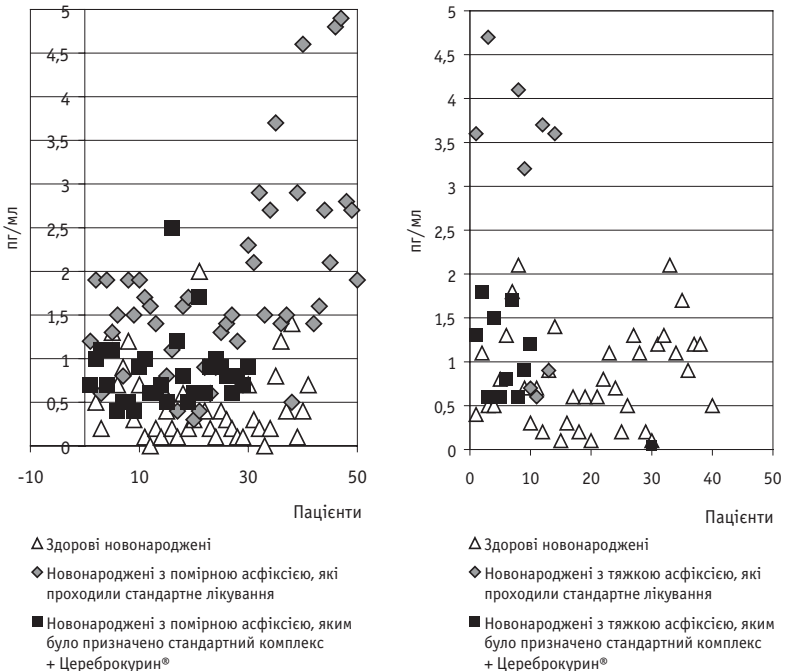
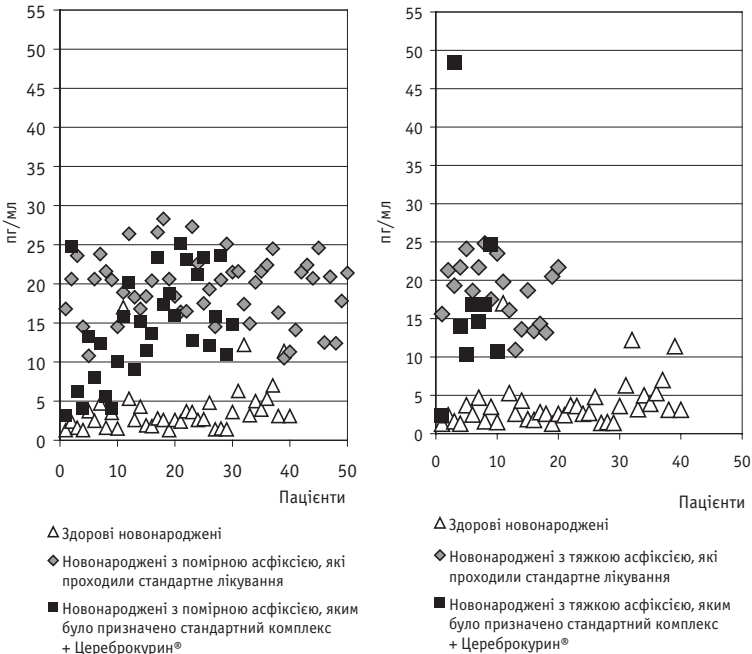


Рисунок 7.16. Рівень IL-1 $\beta$  у новонароджених обстежених груп на шосту добу життя

У новонароджених із тяжкою асфіксією, яким було призначено стандартне лікування, зазначений показник збільшувався майже втричі з 1,27 (95% ДІ 0,77:1,77) пг/мл до 5,46 (95% ДІ 4,23 : 6,69) пг/мл,  $p < 0,05$ , а при застосуванні Цереброкурину® у новонароджених VII групи рівень IL-1 $\beta$  залишався незмінним (відповідно, 0,9 (95% ДІ 0,7:1,01) пг/мл та 1,1 (95% ДІ 0,81:1,39) пг/мл,  $p > 0,05$ ) і наближався до показника у здорових дітей.

Як відомо, IL-1 $\beta$  спричиняє процеси руйнування клітин, яке може відбуватися шляхом некрозу або апоптозу, тому, на нашу думку, Цереброкурин®, послаблюючи запальну відповідь клітин на гіпоксію, може здійснювати нейропротекторний вплив.

Визначення динаміки та величин IL-6 у новонароджених із помірною асфіксією показало, що у дітей II і VI груп цей показник достовірно змен-

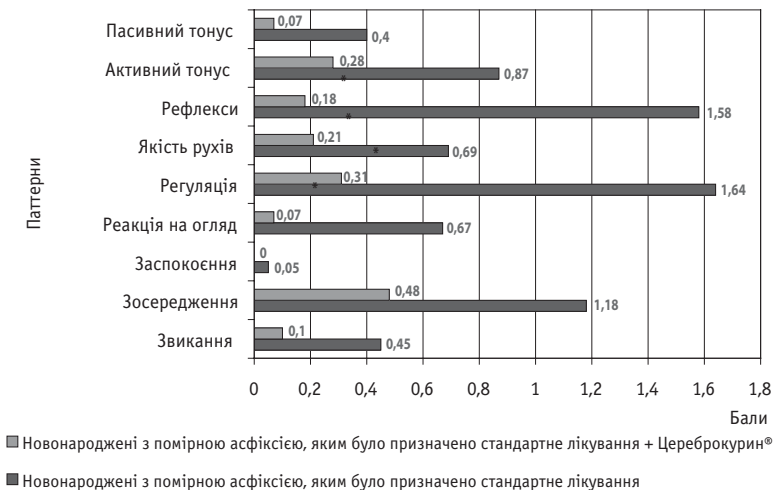


**Рисунок 7.17. Рівень IL-6 у новонароджених дітей обстежених груп на шосту добу життя**

щується (відповідно: з 38,95 (95% ДІ 36,56 : 41,34) пг/мл до 19,41 (95% ДІ 18,57 : 20,24) пг/мл,  $p < 0,05$  та з 37,55 (95% ДІ 33,46 : 41,64) пг/мл до 14,49 (95% ДІ 12,12 : 6,86) пг/мл,  $p < 0,05$ ), але при застосуванні Цереброкуруину® на шосту добу він достовірно нижчий, ніж у дітей, які проходили стандартне лікування (відповідно: 14,49 (95% ДІ 12,12:16,86) пг/мл проти 19,41 (95% ДІ 18,57:20,24) пг/мл) (рис. 7.17).

У новонароджених із тяжкою асфіксією рівень ІЛ-6 в динаміці раннього неонатального періоду не знижується як за умови стандартного лікування, так і з додатковим введенням Цереброкуруину®, тобто застосування вказаного препарату не впливає на рівень ІЛ-6 у новонароджених із тяжкою асфіксією.

Аналіз обстеження із застосуванням ШНПМ показав, що у немовлят з помірною асфіксією при використанні Цереброкуруину® на шосту добу життя загальна кількість атипових відповідей значно менша, ніж у немовлят, які проходили стандартне лікування, відповідно: 20,39 (95% ДІ 18,09 : 22,68) % проти 25,5 (95% ДІ 22,3 : 28,71%),  $p < 0,05$ .



**Рисунок 7.18. Кількість балів у новонароджених обстежених груп на шосту добу життя за окремими паттернами**

Примітка:

\*  $p < 0,05$  порівняно з новонародженими яким було призначено стандартне лікування.

Зокрема, нами констатовано достовірну різницю у балах в дітей за такими паттернами: реагування на огляд, регуляція, якість рухів та рефлексии (рис. 7.18)

Обстеження новонароджених дітей із тяжкою асфіксією за ШНПМ при застосуванні Цереброкуруину® не виявило достовірної різниці у кількості атипових відповідей загалом – 51,04% (95% ДІ 38,38 : 63,69) та 39,16% (95% ДІ 31,4 : 46,91) – і за окремими паттернами у дітей III та VII груп, що свідчить про відсутність клінічного ефекту застосування Цереброкуруину® на шосту добу життя і обумовлено, на нашу думку, коротким терміном введення вказаного препарату.

Таким чином, як свідчать результати ШНПМ, у новонароджених з помірною асфіксією, яких лікували Цереброкуруином®, на шосту добу відсоток атипових реагувань значно менший, ніж у дітей, які отримували стандартне лікування. Тобто застосування Цереброкуруину® в комплексному лікуванні дітей із помірною асфіксією сприяє кращому відновленню у них функції нервової системи.

#### **7.1.4. Медична ефективність метаболічної та нейропротекторної терапії порівняно зі стандартним комплексом лікування**

У розділі 3 продемонстровано, що поєднання Цереброкуруину® та Ліпіну® приводить до зменшення патологічних змін у структурах стовбура мозку щурів, які перенесли помірну гіпоксію, і наближення рівня експресії генів CD95 APO-1/Fas та Bel-2 і їх співвідношення до рівня у інтактних тварин, що було розцінено як нормалізацію у них процесів апоптозу у нейронах стовбура мозку.

Для доведення ефективності стандартного комплексу лікування із застосуванням Ліпіну® та Цереброкуруину® було проведено рандомізоване дослідження, дизайн якого представлено на рисунку 7.19 та у додатку Е.

Групу спостереження сформували із 30 новонароджених з помірною асфіксією та 10 немовлят із тяжкою асфіксією, які отримували в комплексному лікуванні Цереброкуруин® у дозі 0,5 мл внутрішньом'язево на першу, третю та п'яту добу та Ліпін® у дозі 10–15 мг/кг один раз на добу внутрішньовенно з першого по шостий день, додатково до стандартної терапії. Стандартний комплекс лікування, відповідно, отримували 55 новонароджених з помірною та 25 немовлят із тяжкою асфіксією. Групою порівняння були 70 здорових новонароджених (див. рис. 7.1). У першу добу в усіх дітей визначали активність ЛДГ, СДГ, рівень НСЕ, IL-1 $\beta$  та IL-6 в сироватці крові та

ОА в сечі, на третю добу – рівень ЛДГ, НСЕ, ОА, а на шосту – активність СДГ, рівень ІЛ-1β, ІЛ-6 в сироватці крові та ОА в сечі.

Аналіз перинатального анамнезу показав, що сформовані групи не відрізнялись за поширеністю факторів ризику, які суттєво впливають на розвиток асфіксії та її тяжкість (табл. 7.8 та 7.9).

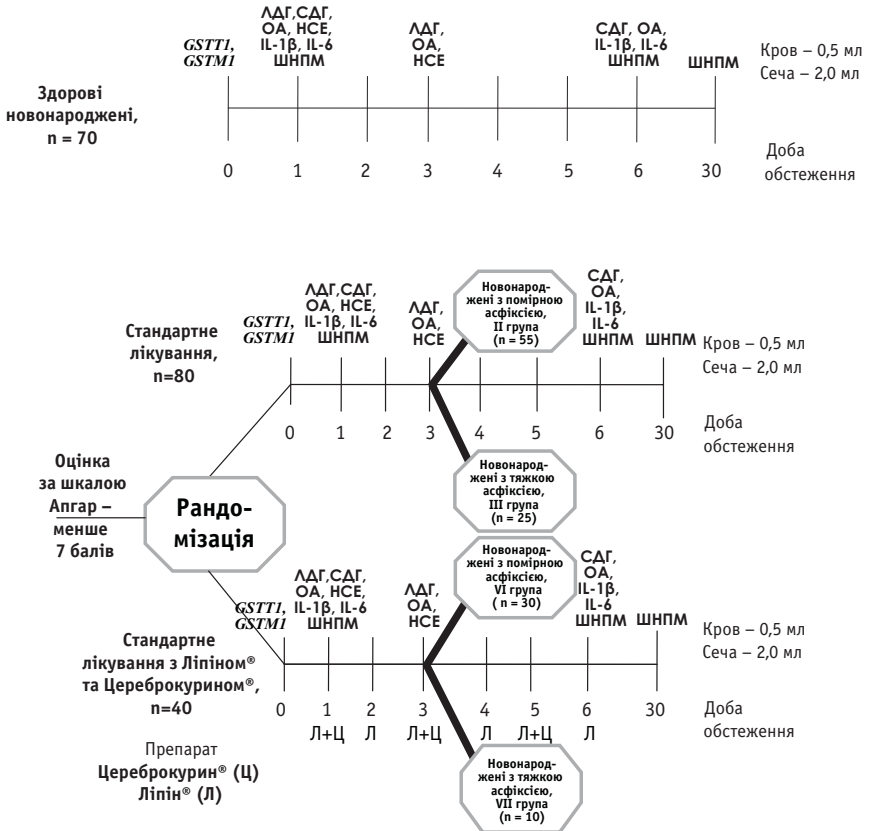


Рисунок 7.19. Дизайн рандомізованого дослідження ефективності стандартного комплексу лікування із застосуванням Ліпіну® та Цереброкуруну® і без них

**Таблиця 7.8. Особливості перебігу вагітності у матерів дітей, за якими велося спостереження**

Показники	Групи			
	II, n = 55	VIII, n = 30	III, n = 25	IX, n = 10
	М (ДІ)	М (ДІ)	М (ДІ)	М (ДІ)
Паритет вагітності	2,02 1,53 : 2,50	1,8 1,34 : 2,26	1,73 1,35 : 2,12	1,9 1,2 8 : 2,52
Загальна кількість ускладнень на одну жінку	1,40 1,10 : 1,70	0,93 0,65 : 1,22	1,56 1,09 : 2,03	1,1 0,48 : 1,72
<b>Ускладнення вагітності:</b>	<b>Абс.%</b>	<b>Абс.%</b>	<b>Абс.%</b>	<b>Абс.%</b>
• токсикоз	2 3,63 ± 2,52	1 3,33 ± 3,28	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82
• загроза переривання	20 36,36 ± 6,49	7 23,33 : ± 7,72	10 40,0 ± 9,80	5 50,0 ± 16,81
• анемія	15 27,27 ± 6,01	3 10,0 ± 7,71	1 4,0 ± 3,92	2 20 ± 12,65
• дистрес плода	16 29,01 ± 6,12	2* 6,67 ± 4,56	9 36,0 ± 9,6	0** 0 ± 7,82
• багатоводдя	7 12,73 ± 4,50	5 16,67 ± 6,80	1 4,0 ± 3,92	0 0 ± 7,82
• маловоддя	3 5,45 ± 3,06	4 13,33 ± 6,21	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82
• стаціонарне лікування	2 3,63 ± 2,52	2 6,67 ± 4,56	2 8,0 ± 5,43	2 20,0 ± 12,65
• кольпіт	9 16,36 ± 3,86	3 10,0 ± 7,71	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82

Примітки:

\* p &lt; 0,05 відносно показників II групи;

\*\* p &lt; 0,05 відносно показників III групи.



**Таблиця 7.9. Особливості перебігу пологів у матерів дітей, за якими велося спостереження**

Показники	Групи			
	II, n = 55	VIII, n = 30	III, n = 25	IX, n = 10
	М (ДІ)	М (ДІ)	М(ДІ)	М (ДІ)
Паритет пологів	1,35 1,17 : 1,52	1,27 1,08 : 1,45	1,4 1,14 : 1,66	1,3 0,88 : 1,72
Загальна кількість ускладнень на одну жінку	0,87 0,65 : 1,09	1,03 0,75 : 1,31	1,04 0,71 : 1,37	0,5 -0,10 : 1,10
Оцінка стану новонародженого у балах за шкалою Апгар на першій хвилині життя	5,07 4,74 : 5,41	5,75 5,3 : 6,2	2,44 2,08 : 2,80	3,2 2,50 : 3,9
Оцінка стану новонародженого у балах за шкалою Апгар на п'ятій хвилині життя	6,71 6,45 : 6,97	6,3 6,06 : 6,57	4,33 3,72 : 4,94	4,1 3,39 : 4,9
Вага дитини при народженні, г	3523,76 3393,01 : 3654,52	3394,4 3268,35 : 3520,48	3482,04 3331,30 : 3632,78	3573,0 3280,96 : 3665,04
<b>Ускладнення пологів:</b>	<b>Абс.%</b>	<b>Абс.%</b>	<b>Абс.%</b>	<b>Абс.%</b>
• слабкість пологової діяльності	6 10,91 ± 4,20	0* 0 ± 3,04	5 20 ± 8,0	2 20 ± 12,65
• стимуляція пологової діяльності	2 3,64 ± 2,53	1 3,33 ± 3,28	0 0 ± 3,59	1 10 ± 9,49
• відшарування плаценти	1 1,82 ± 1,80	0 0 ± 3,04	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82
• передчасне відходження навколоплідних вод	4 7,27 ± 3,50	6 20,0 ± 7,30	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82
• кесарів розтин	11 20,0 ± 5,39	14* 46,67 ± 9,11	4 16,0 ± 7,33	0 0 ± 7,82
• застосування порожнинних щипців	1 1,82 ± 1,80	3 10,0 ± 5,48	1 4,0 ± 1,99	1 10,0 ± 9,49
• амніотомія	3 5,45 ± 3,06	0 0 ± 3,04	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82

Закінчення таблиці 7.9

Показники	Групи			
	II, n = 55	VIII, n = 30	III, n = 25	IX, n = 10
	М (ДІ)	М (ДІ)	М(ДІ)	М (ДІ)
• епізіотомія	9 16,36 ± 4,99	3 10,0 ± 5,48	2 8,0 ± 5,43	0 0 ± 7,82
• прееклампсія	2 3,64 ± 2,53	0 0 ± 3,04	1 4,0 ± 1,99	0 0 ± 7,82
• обвивання плода пуповиною	9 16,36 ± 4,99	4 13,33 ± 6,21	6 24,0 ± 8,54	1 10,0 ± 9,49
• аспірація	10 18,18 ± 5,20	3 10,0 ± 5,48	9 38,0 ± 5,72	3 30 ± 14,49

Примітка:

\*  $p < 0,05$  відносно показників II групи.

Дослідження цитоенергетичного метаболізму продемонструвало, що у новонароджених із помірною асфіксією, яким призначено стандартне лікування, активність ЛДГ на третю добу життя зменшується (Me – відповідно 824 Од/л проти 651 Од/л,  $p < 0,05$ ), а при застосуванні Ліпіну® та Цереброкуруину® збільшується (Me – відповідно, з 1454 Од/л до 1567 Од/л,  $p < 0,05$ ). У немовлят із тяжкою асфіксією при застосуванні стандартного комплексу лікування активність ЛДГ залишається на такому самому рівні (Me – відповідно, 341 Од/л проти 328 Од/л,  $p > 0,05$ ), а при застосуванні Ліпіну® та Цереброкуруину® знижується (Me – відповідно, 1870 Од/л проти 1046,5 Од/л,  $p < 0,05$ ). Треба зазначити, що у новонароджених як при помірній, так і при тяжкій асфіксії вже у першу добу після одноразового введення Ліпіну® та Цереброкуруину® рівень ЛДГ достовірно стає вищим, ніж у новонароджених, яких лікують за стандартною схемою (Me – відповідно: 1454 Од/л проти 824 Од/л,  $p < 0,05$  та 1870 Од/л проти 341 Од/л,  $p < 0,05$ ). Ми вважаємо, що навіть одноразове введення цих препаратів сприяє відновленню здатності клітин підвищувати окислювальне фосфорилювання і пролонгувати його активність упродовж раннього неонатального періоду. Зокрема, як видно зі скаттограми (рис. 7.20), рівень ЛДГ у новонароджених як з помірною, так і з тяжкою асфіксією при застосуванні стандартного лікування з Ліпіном® та Цереброкуруином® достовірно вищий, ніж у новонароджених, які проходили стандартне лікуван-

ня (Me – відповідно, 651 Од./л проти 1567 Од./л та 328 Од./л проти 1046,5 Од./л).

Дослідження активності СДГ – ферменту, що задіяний у циклі Кребса та обумовлює енергетичний потенціал клітин, показало: у новонароджених із помірною асфіксією при застосуванні стандартного лікування з Ліпіном<sup>®</sup> та Цереброкурином<sup>®</sup> на шосту добу життя кількість лімфоцитів з високою активністю достовірно не відрізнялась від зазначеного показника у новонароджених, які проходили стандартне лікування, і дорівнювала кількості таких гранул у здорових дітей. Але водночас індекс активності у немовлят VIII групи був достовірно вищим, ніж у немовлят II групи (відповідно: 106,80% (95% ДІ 104,98 108,62) проти 98,4% (95% ДІ 95,7 102,30)) (табл. 7.10).

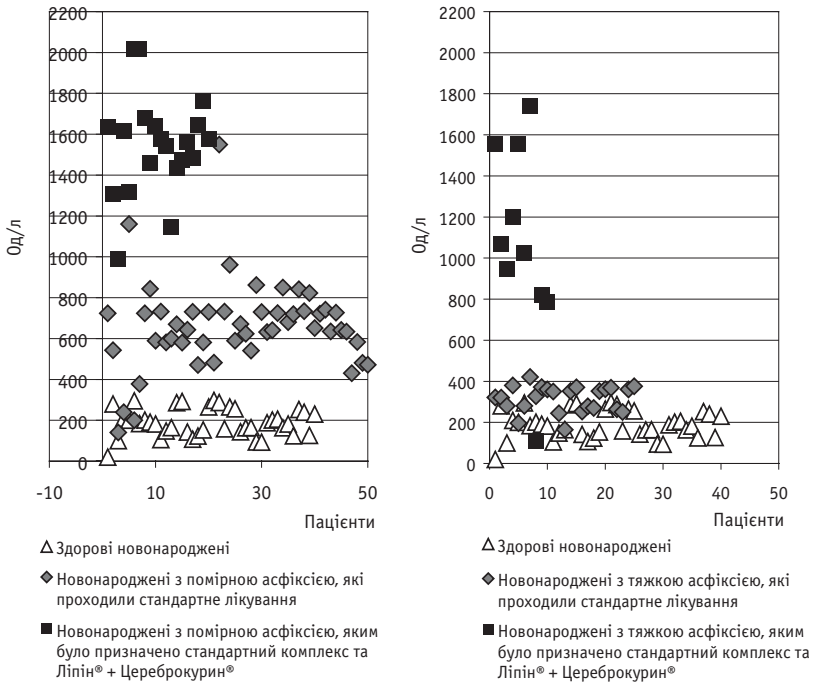


Рисунок 7.20. Рівень ЛДГ у обстежених дітей на третю добу життя

**Таблиця 7.10.** Активність сукцинатдегідрогенази лімфоцитів новонароджених, за якими велися спостереження, на першу та шосту добу життя (розрахунок на 50 клітин)

Групи	Середня кількість клітин із різною активністю у першу добу життя			Середня кількість клітин із різною активністю у шосту добу життя		
	0–9	10–19	20 і більше	0–9	10–19	20 і більше
	кількість гранул у клітині					
II (n = 55)	163,75	166,50	371,33	178,23	34,28	220
	95% ДІ	95% ДІ	95% ДІ	95% ДІ	95% ДІ	95% ДІ
	156,30	112,01	320,97	168,13	23,12	195,56
	171,20	220,99	421,70	188,33	45,4	244,44
III (n = 25)	151	134,23	289,4*	183,5	0*	0*
	95% ДІ	95% ДІ	95% ДІ	95% ДІ	–	–
	124,5	101,73	121,6	172,65	–	–
	177,9	166,73	257,2	194,34	–	–
VIII (n=20)	179,40*	81,60*	197,33	188,60	40,00	228,60
	95% ДІ	95% ДІ	95% ДІ	95% ДІ	95% ДІ	95% ДІ
	171,84	55,56	121,13	176,25	29,84	218,08
	186,96	107,64	273,53	200,95	50,16	239,12
IX (n = 10)	163,75	118,00	268,25	220,57**	49,86**	270,43**
	95% ДІ	95% ДІ	95% ДІ	95% ДІ	95% ДІ	95% ДІ
	160,27	91,95	224,47	195,25	31,27	231,74
	167,23	144,05	312,03	245,89	68,45	309,11

Примітки:

\*  $p < 0,05$  відносно показників II групи;

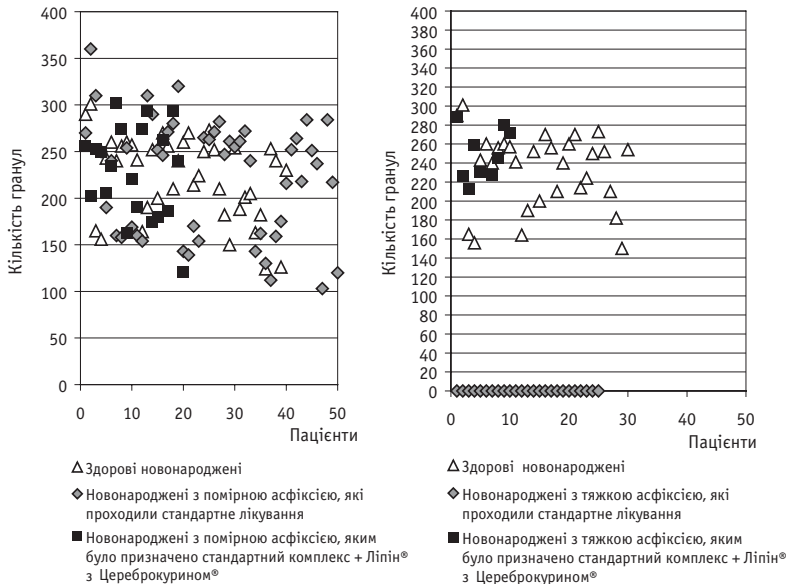
\*\*  $p < 0,05$  відносно показників III групи.

У новонароджених із тяжкою асфіксією при застосуванні стандартного комплексу у комбінуванні з Ліпіном<sup>®</sup> та Цереброкуруином<sup>®</sup> кількість лімфоцитів з гранулами високої активності виявилась достовірно вищою, ніж у новонароджених, які проходили стандартне лікування (рис. 7.21). При цьому індекс активності був також достовірно вищим у немовлят IX групи, ніж у новонароджених III групи, відповідно: 109,43 (95% ДІ 106,24 : 112,62)% проти 94,23 (95% ДІ 85,6 : 98,76)% ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, застосування Ліпіну<sup>®</sup> та Цереброкуруину<sup>®</sup> в комплексному лікуванні сприяє підвищенню індексу активності лімфоцитів у дітей із помірною асфіксією і достовірно підвищує кількість

гранул із високою активністю та індекс активності лімфоцитів у новонароджених із тяжкою асфіксією, що, у свою чергу, може покращувати адаптацію новонароджених, які зазнали гіпоксичного впливу, до позаутробного життя в ранньому неонатальному періоді.

Дослідження сумарної кількості нітритів ( $\text{NO}_2^-$ ) та нітратів ( $\text{NO}_3^-$ ) показало, що у немовлят із помірною асфіксією при застосуванні стандартного лікування відбувається достовірне підвищення сумарного рівня ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) на третю добу і утримується на постійній позначці до шостої доби після народження. А застосування стандартного комплексу лікування з Ліпіном® та Цереброкурином® веде до підвищення рівня ОА на третю добу, і достовірного збільшення його на шосту добу не спостерігається, при цьому медіана ОА на шосту



**Рисунок 7.21.** Кількість гранул із високою активністю на шосту добу життя у здорових новонароджених і дітей з асфіксією при застосуванні стандартного лікування та комплексу стандартного лікування з Ліпіном® і Цереброкурином®

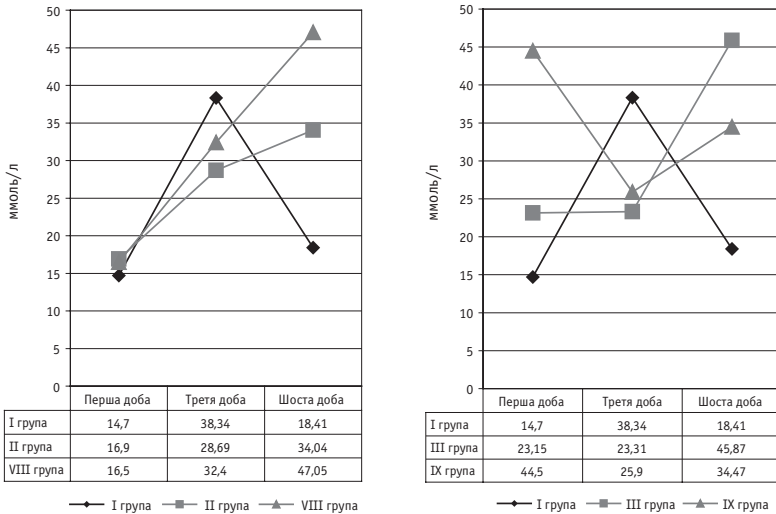
добу достовірно вища, ніж при застосуванні стандартного лікування (рис. 7.22).

Таким чином, Ліпін® та Цереброкурин® сприяють зниженню ендотеліальної дисфункції у новонароджених із помірною асфіксією упродовж раннього неонатального періоду.

Дослідження рівня ОА у новонароджених з тяжкою асфіксією показало, що при застосуванні стандартного лікування на третю добу цей показник залишається без змін, а при застосуванні стандартного комплексу у поєднанні з Ліпіном® та Цереброкурином® знижується з 44,5 мкмоль/л до 25,98 мкмоль/л, що свідчить про суттєве ослаблення процесів ендотеліальної дисфункції.

Таким чином, поєднання Ліпіну® та Цереброкуруину® не сприяє покращенню енергетичного метаболізму клітин у новонароджених як з помірною, так і з тяжкою асфіксією.

Як показали результати дослідження, у новонароджених з помірною асфіксією при застосуванні стандартного комплексу рівень НСЕ на тре-



**Рисунок 7.22.** Медіана сумарного рівня ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) у новонароджених обстежених груп у динаміці раннього неонатального періоду, мкмоль/л

тю добу залишається на такому самому рівні, як і на першу добу, – відповідно, 54,62 нг/мл та 50,51 нг/мл, а у дітей VIII групи достовірно знижується – з 53,88 нг/мл до 37,68 нг/мл,  $p < 0,05$  (табл. 7.11).

**Таблиця 7.11. Рівень нейроспецифічної енолази у дітей, за якими велося спостереження, нг/мл**

Групи	Перша доба		Третя доба	
	М	95% ДІ	М	95% ДІ
II (n = 55)	50,51	46,91 : 54,11	54,62	51,05 : 58,19
III (n = 25)	51,94	42,76 : 61,12	65,09	39,67 : 90,81
VIII (n = 30)	53,88	44,69 : 63,07	37,68*	30,46 : 44,9
IX (n = 10)	50,10	41,87 : 58,39	37,41	30,47 : 44,35

Примітка:

\*  $p < 0,05$  відносно показників у дітей II групи.

У дітей з тяжкою асфіксією на третю добу життя було виявлено підвищену проникливість клітинних мембран, про що свідчить достовірно вищий рівень НСЕ у зазначеній категорії дітей порівняно із здоровими немовлятами і новонародженими із помірною асфіксією. При застосуванні Ліпіну® та Цереброкуруину® у дітей IX групи на третю добу життя було помічено тенденцію до зниження НСЕ, але це зниження не має статистичного значення.

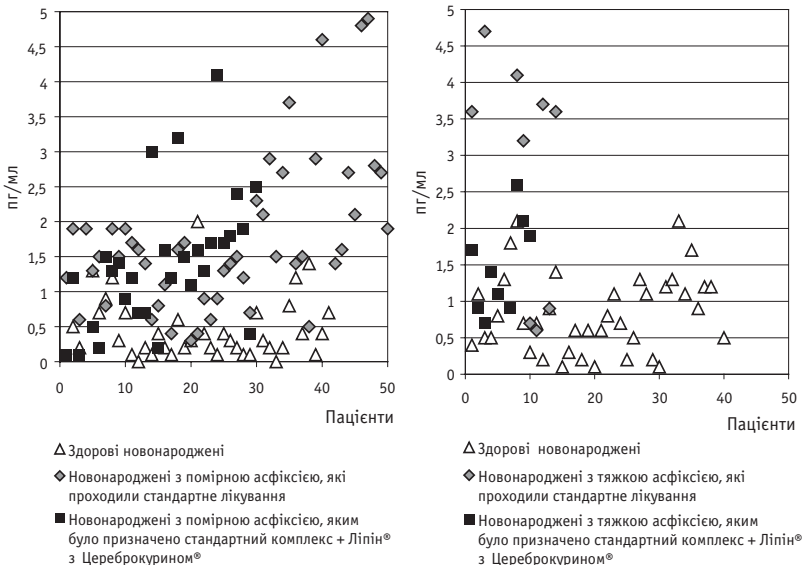
Таким чином, застосування Цереброкуруину® та Ліпіну® приводить до зниження рівня НСЕ у дітей із помірною асфіксією і не має статистичного значення у дітей із тяжкою асфіксією.

Аналіз рівня IL-1 $\beta$  показав, що у дітей II групи зазначений показник достовірно підвищується – з 0,82 (95% ДІ 0,68 : 0,96) пг/мл до 1,83 (95% ДІ 1,49 : 2,17) пг/мл, як і при застосуванні Цереброкуруину® з Ліпіном® – з 0,79 (95% ДІ 0,60 : 0,98) пг/мл до 1,55 (95% ДІ 1,1 : 2,0) пг/мл, при цьому нами не було виявлено достовірної різниці у величині IL-1 $\beta$  на шосту добу життя. При тяжкій асфіксії у новонароджених із застосуванням стандартного лікування рівень IL-1 $\beta$  значно підвищується – з 1,27 (95% ДІ 0,77 : 1,77) пг/мл до 5,46 (95% ДІ 4,23 : 6,69) пг/мл,  $p < 0,05$  (рис. 7.23), а при застосуванні Ліпіну® та Цереброкуруину® залишається без змін (відповідно: 1,27 (95% ДІ 1,0 : 2,7) пг/мл та 2,27 (95% ДІ 0,67 : 3,87) пг/мл) і на шосту добу є достовірно нижчим, ніж у

новонароджених, яких лікували за стандартною схемою (2,27 (95% ДІ 0,67 : 3,87) пг/мл проти 5,46 (ДІ 4,23 : 6,69) пг/мл,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, призначення стандартного комплексу з Ліпіном® та Цереброкурином® новонародженим з тяжкою асфіксією сприяє зменшенню у них рівня ІЛ-1 $\beta$  на шосту добу життя.

Як свідчать результати дослідження, у новонароджених із помірною асфіксією при застосуванні стандартного лікування ІЛ-6 достовірно знижується – з 38,95 (95% ДІ 36,56 : 41,34) пг/мл до 19,41 (95% ДІ 18,57 : 20,24) пг/мл, а при застосуванні Ліпіну® з Цереброкурином® залишається на такому самому рівні (відповідно: 37,13 (95% ДІ 18,11 : 56,14) пг/мл та 17,74 (95% ДІ 14,20 : 21,28) пг/мл), а коливання цього показника у новонароджених VIII групи на шосту добу є значно меншими (табл. 7.12). У новонароджених із тяжкою асфіксією при застосуванні Ліпіну® та Цереброкурину® рівень ІЛ-6 на шосту



**Рисунок 7.23. Рівень ІЛ-1 $\beta$  у новонароджених обстежуваних груп на шосту добу життя**



добу достовірно не відрізнявся від показника у новонароджених, які отримували стандартні препарати, відповідно: (16,49 (95% ДІ 8,27 : 24,71) пг/мл та 18,52 (95% ДІ 16,75 : 20,29) пг/мл,  $p > 0,05$ ).

**Таблиця 7.12. Рівень ІІ-6 у новонароджених обстежуваних груп, пг/мл**

Групи	Перша доба		Шоста доба	
	М	95% ДІ	М	95% ДІ
II n = 50	38,95	36,56 : 41,34	19,41*	18,57 : 20,24
III n = 20	22,87	19,61 : 26,13	18,52*	16,75 : 20,29
VIII n = 30	37,13	18,11 : 56,14	17,74	14,20 : 21,28
IX n = 10	21,5	15,39 : 27,60	16,49	8,27 : 24,71

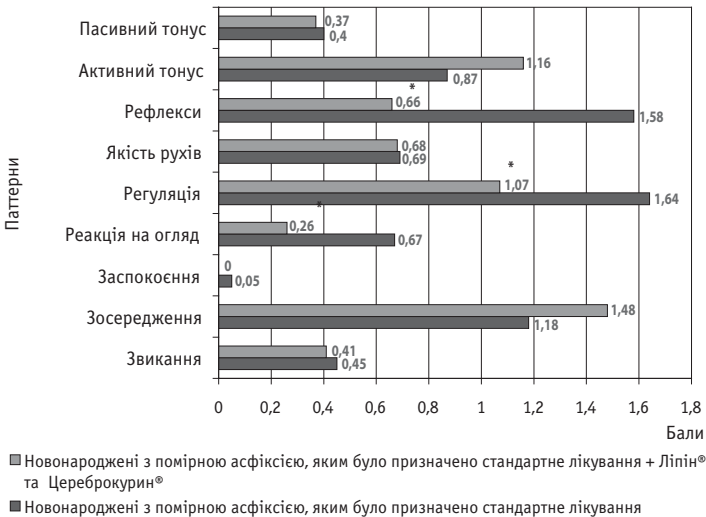
Примітка:

\*  $p < 0,05$  відносно показника на першу добу.

За результатами нейроповедінкового моніторингу, у дітей з помірною асфіксією як при поєднанні стандартного лікування з Ліпіном<sup>®</sup> та Цереброкурином<sup>®</sup>, так і без цих препаратів на шосту добу ми фіксували однакову загальну кількість атипових відповідей (відповідно: 21,53% (95% ДІ 19,21 : 23,84) та 25,5% (95% ДІ 22,3 : 28,71),  $p > 0,05$ ). Але більш детальний аналіз результатів оцінювання стану немовлят за ШНПМ показав, що у дітей з помірною асфіксією при застосуванні стандартного комплексу з Ліпіном<sup>®</sup> та Цереброкурином<sup>®</sup> достовірно менше атипових відповідей за такими паттернами: реакція огляд (відповідно: 0,26 (95% ДІ 0,02 : 0,16) балів проти 0,67 (95% ДІ 0,29 : 1,06) балів), регуляція (1,07 (95% ДІ 0,17 : 0,69) балів проти 1,64 (95% ДІ 0,9 : 2,37) балів) та рефлексії (0,66 (95% ДІ 0,06 : 0,41) балів проти 1,58 (95% ДІ 0,85 : 2,31) балів) (рис. 7.24). Достовірної різниці у кількості атипових відповідей, які показують новонароджені з асфіксією на шосту добу життя за умови застосування стандартного комплексу лікування з Ліпіном<sup>®</sup> та Цереброкурином<sup>®</sup> та при стандартному лікуванні, нами не отримано (відповідно, 30,33 (95% ДІ 20,27:40,38)% проти 39,16 (95% ДІ 30,4:46,91)%).

## 7.2. Катamnестичне дослідження захворюваності та нервово-психічного розвитку дітей, за якими велося спостереження

Для доведення ефективності запропонованої нами кластерної моделі менеджменту новонароджених із асфіксією було проведено катamnестичне спостереження тривалістю один рік. Зважаючи на складність спостереження, обумовлену насамперед місцем проживання матерів, кількість дітей в обстежуваних групах була меншою і, відповідно складала: I – 35 дітей, II – 27, III – 46, IV – 19, V – 6, VI – 5, VII – 6, VIII – 19, IX – 7.



**Рисунок 7.24.** Кількість балів у новонароджених з помірною асфіксією на шосту добу життя за окремими паттернами

Примітка:

\*  $p < 0,05$  порівняно з новонародженими, які отримували стандартне лікування.

Як відомо, захворюваність дитини найбільш повно відображає стан її здоров'я, впливаючи при цьому як на фізичний, так і на нервово-психічний розвиток. Залежно від частоти перенесених захворювань, згідно з даними досліджень В. Ю. Альбицького, О. О. Баранова та М. Г. Романцова [596, 597], усі діти були додатково розподілені на дві групи: ті, що хворіють до чотирьох разів на рік – рідко хворіють (р/х) та ті, що хворіють більше чотирьох разів на рік – часто хворіють (ч/х). Як видно з рисунка 7.25, ч/х дітей не було виявлено як в групі здорових, так і в групах з помірною або тяжкою асфіксією, яким було призначено нейропротекторну терапію, тоді як у групі дітей з помірною асфіксією лікуванням за стандартною схемою таких було  $22,2 \pm 8,0\%$  ( $p < 0,05$ ), а в групі із тяжкою асфіксією –  $50 \pm 12,5\%$  ( $p < 0,05$ ).

Групи здоров'я є об'єктивним критерієм оцінювання стану дитини. Як видно із таблиці 7.13, із здорових дітей  $71,4 \pm 7,64\%$  було зараховано до I групи здоров'я, із дітей з помірною асфіксією –  $33,3 \pm 9,07\%$ , а із тих, що мали тяжку асфіксію, – жодної дитини. Треба зауважити, що всі діти з помірною асфіксією, яким в ранньому неонатальному періоді вводили Цереброкурин<sup>®</sup>, були включені у I групу здоров'я, із дітей з помірною асфіксією, яких лікували за стандартною схемою, – тільки  $15,8 \pm 8,36\%$ ,  $p < 0,05$ .

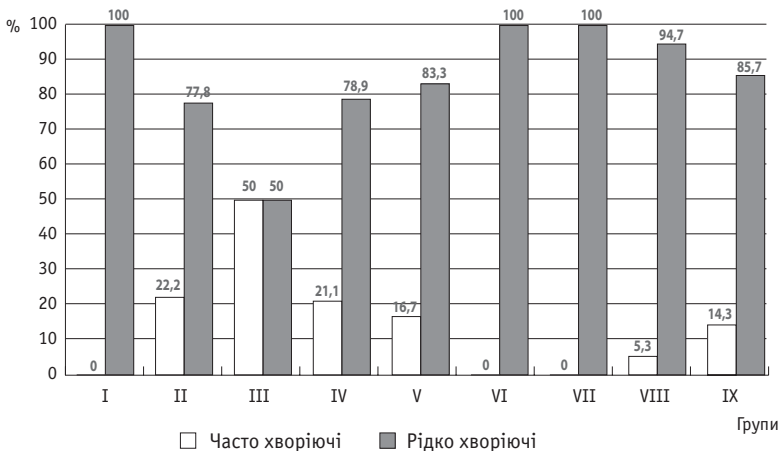


Рисунок 7.25. Питома вага у групах спостереження часто хворіючих дітей

**Таблиця 7.13.** Характеристика груп здоров'я обстежених дітей

Групи спостереження		Групи здоров'я					
		I	II-A	II-B	III	IV	V
I n = 35	Абс.	25	10	0	0	0	0
	%	71,4 ± 7,64	26,6 ± 7,43	–	–	–	–
II n = 27	Абс.	9*	10	5*	2	1	0
	%	33,3 ± 9,07	37,0 ± 9,39	18,5 ± 7,47	7,4 ± 5,04	3,8 ± 3,68	–
III n = 16	Абс.	0*	9	4*	2	1	0
	%	0	56,25 ± 11,38	25,0 ± 10,83	12,5 ± 8,27	6,3 ± 6,07	–
IV n = 19	Абс.	3*	10	6*	0	0	0
	%	15,8 ± 8,36	52,6 ± 11,46	31,8 ± 10,68	–	–	–
V n = 6	Абс.	2	4	0***	0	0	0
	%	33,3 ± 19,24	66,7 ± 19,24	–	–	–	–
VI n = 5	Абс.	5* **	0* **	0	0	0	0
	%	100 ± 0	–	–	–	–	–
VII n = 6	Абс.	1*	4	1	0	0	0
	%	16,7 ± 15,23	66,7 ± 19,24	16,7 ± 13,23	–	–	–
VIII n = 19	Абс.	8*	8	2	1	0	0
	%	42,1 ± 11,33	42,1 ± 11,33	10,5 ± 7,03	5,3 ± 5,14	–	–
IX n = 7	Абс.	3*	3	0***	0	1	0
	%	42,9 ± 42,9	42,9 ± 42,9	–	–	14,3 ± 14,23	–

Примітки:

\* p &lt; 0,05 відносно показників I групи;

\*\* p &lt; 0,05 відносно показників II групи;

\*\*\* p &lt; 0,05 відносно показників III групи.

Оцінювання нервово-психічного розвитку визначених груп дітей із асфіксією (рис. 7.26) проводилось на підставі оглядів з участю невролога на 1-му, 6-му та 12-му місяці життя дітей. Під час цих оглядів відстежували неврологічну симптоматику та клінічні ознаки неврологічної дисфункції і фіксували виявлені зміни в розробленій

нами карті катамнестичного спостереження. Оцінювання нервово-психічного розвитку проводилось відповідно до класифікації гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС відновного періоду [598, 599]. Під час дослідження оцінювали такі неврологічні синдроми: синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості; судомний синдром; гіпертензійно-гідроцефальний синдром; вегетовісцеральні розлади; затримка рухового, передмовленнєвого та мовленнєвого розвитку. Клінічні ознаки неврологічної дисфункції оцінювали за такими критеріями: скарги на неспокій, порушення сну, здригання, метеозалежність, зригання, тремор кінцівок та підборіддя, пульсація та виширання тім'ячка, синдром Грефе та спонтанний рефлекс Моро, ністагм, паралітична косоокість, м'язевий тонус, сухожилльні рефлекси, своєчасність згасання вродженого автоматизму та нормостенічного чи посиленого демографізму. Клінічні ознаки неврологічної дисфункції було вибрано з урахуванням основних синдромів ураження ЦНС для поглибленого вивчення порушень функцій нервової системи.

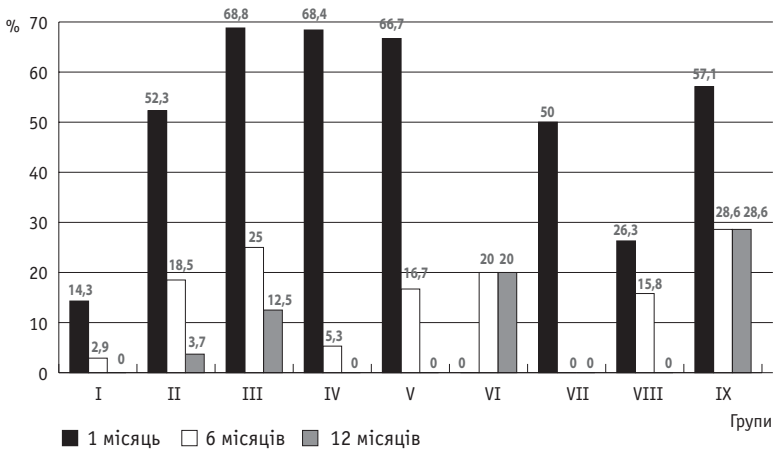
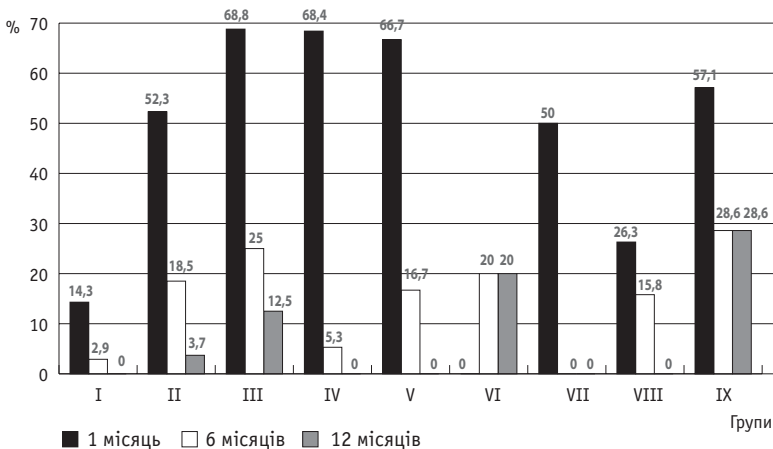


Рисунок 7.26. Питома вага уражених асфіксією дітей визначених груп, у яких виявлено синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості впродовж першого року життя

Синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості в кінці першого року життя було констатовано у 3,7% дітей тільки II групи. У дітей IV, VI та VIII груп вказаних синдромів не було виявлено. Що стосується тяжкої асфіксії, то серед дітей, які проходили стандартне лікування, цей синдром було виявлено у 12,5%, тоді як серед дітей V та VII груп такого синдрому не було виявлено взагалі. Але треба зазначити, що серед дітей з тяжкою асфіксією, які в ранньому неонатальному періоді отримували Ліпін® та Цереброкурин®, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості було виявлено у 28,6% (рис.7.26).

У кінці першого року життя судомний синдром було виявлено у 3,7% дітей, які мали помірну асфіксію та проходили стандартне лікування, і не було виявлено у дітей, які у поєднанні зі стандартним лікуванням отримували Ліпін® або Цереброкурин®. А в групі дітей, яким призначали і Ліпін®, і Цереброкурин®, судомний синдром спостерігався у 14,3% (рис. 7.27).

Важливими, на нашу думку, є отримані дані щодо впливу метаболічної та нейропротекторної терапії на частоту розвитку вегетовісцеральних розладів. Зокрема, вже на шостому місяці життя вказаний



**Рисунк 7.27.** Питома вага уражених асфіксією дітей визначених груп, у яких виявлено судомний синдром упродовж першого року життя

синдром був відсутній у дітей з помірною асфіксією, які отримували Цереброкурин<sup>®</sup> або одночасно Ліпін<sup>®</sup> та Цереброкурин<sup>®</sup>, тоді як вказані розлади були зафіксовані в 5,3% дітей, яким вводили Ліпін<sup>®</sup>, та у 7,4% дітей, які проходили стандартне лікування ( $p < 0,05$ ). У 25,0% дітей з тяжкою асфіксією на шостому місяці життя було виявлено вегетовісцеральні розлади, а при застосуванні метаболічної або нейропротекторної терапії – жодного випадку ( $p < 0,05$ ) (рис.7.28).

Аналіз частоти проявлення синдрому затримки рухового розвитку дав такі результати: наприкінці першого року життя його було діагностовано у 3,8% дітей з помірною асфіксією, яким було призначено стандартне лікування, у 5,3% дітей яким було призначено стандартне лікування з Ліпіном<sup>®</sup>, та 5,3% дітей, при стандартному лікуванні із ліпіном та Цереброкурином<sup>®</sup>. У дітей із помірною асфіксією, яких лікували за стандартною схемою з Цереброкурином<sup>®</sup>, та у дітей із тяжкою асфіксією, які отримували стандартне лікування з Ліпіном<sup>®</sup> та Цереброкурином<sup>®</sup>, такого синдрому не було виявлено (рис. 7.29).

Що стосується частоти проявлення синдрому затримки передмовленневого розвитку, то наприкінці першого року життя його було зафіксовано в 41,4% дітей II групи та у 5,3% дітей IV групи, у дітей

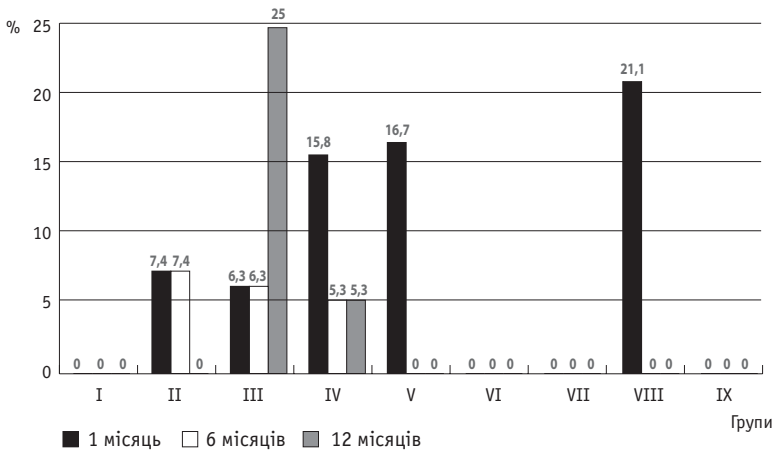


Рисунок 7.28. Питома вага уражених асфіксією дітей визначених груп, у яких виявлено вегетовісцеральні розлади впродовж першого року життя

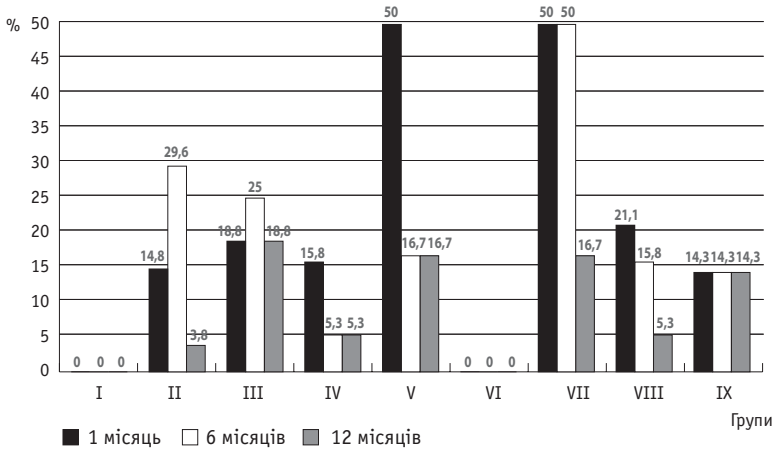
VI та VIII груп такого синдрому не спростерігалоя (рис.7.30). Окрім того, синдром затримки передмовленнєвого розвитку було виявлено в 12,5% дітей, які мали тяжку асфіксію і проходили стандартне лікування, у 16,7% дітей, що проходили стандартне лікування з Цереброкурином<sup>®</sup>, та у 14,3% дітей, яким було призначено стандартне лікування з Ліпіном<sup>®</sup> та Цереброкурином<sup>®</sup>. Не було виявлено цього синдрому у жодної дитини із тяжкою асфіксією при стандартному лікуванні з Ліпіном<sup>®</sup> ( $p < 0,05$ ).

Що ж до синдрому затримки мовленнєвого розвитку, то його було зафіксовано у 25,9% дітей з помірною асфіксією, яких лікували за стандартною схемою, у 15,8% дітей, що проходили курс стандартного лікування з Ліпіном<sup>®</sup>, та у 5,3% дітей, яким було призначено стандартне лікування із Ліпіном<sup>®</sup> та Цереброкурином<sup>®</sup>, і не виявлено у дітей, які проходили стандартне лікування з Цереброкурином<sup>®</sup> ( $p < 0,05$ ). Соеод дітей із тяжкою асфіксією синдром затримки мовленнєвого розвитку проявлявся набагато частіше у немовлят, які проходили стандартне лікування (43,8%), ніж у дітей, яким проводилось стандартне лікування з Ліпіном<sup>®</sup> ( $p < 0,05$ ) або стандартне лікування з Ліпіном<sup>®</sup> та Цереброкурином<sup>®</sup> ( $p < 0,05$ ) (рис. 7.31).

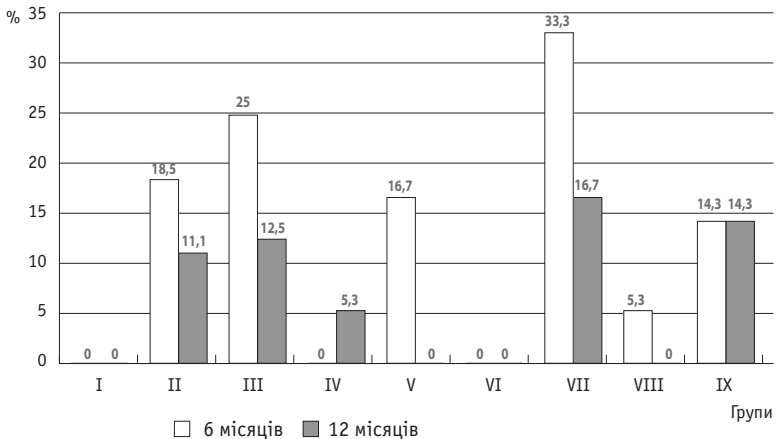
Таким чином, результати оцінювання неврологічних синдромів у дітей, які при лікуванні в ранньому відновному періоді отримували препарати нейропротекторної та метаболічної дії, можна розцінювати як позитивні насамперед тому, що було зафіксовано поліпшення функції центрального рухового аналізатора, зменшення ліквородинамічних розладів та покращення когнітивних функцій головного мозку. Окрім того, при лікуванні Цереброкурином<sup>®</sup>, а також Ліпіном<sup>®</sup> та Цереброкурином<sup>®</sup> у дітей, які перенесли тяжку асфіксію, були кращі неврологічні показники, ніж у тих, що проходили лікування за стандартною схемою.

За результатами аналізу клінічних ознак неврологічної дисфункції, на порушення сну своїх дітей (I групи) наприкінці першого місяця життя скаржилися  $8,6 \pm 4,74\%$  матерів, проти  $40,7 \pm 9,45\%$  матерів дітей II групи ( $p < 0,05$ ) і  $43,7 \pm 12,4\%$  матерів дітей III групи ( $p < 0,05$ ), тоді як матері дітей, що перенесли помірну асфіксію та отримували Цереброкурин<sup>®</sup> (VI група), не скаржилися на неспокій та порушення сну дітей протягом всього терміну спостереження. Здригання матері дітей I групи відмічали значно рідше ( $5,7 \pm 3,92\%$ ), ніж матері дітей II та III груп ( $40,7 \pm 9,45\%$  та  $50 \pm 12,5\%$ ,  $p < 0,05$ ). Ністагм не спостерігався у здорових дітей (I група) і достовірно частіше проявлявся у дітей III групи





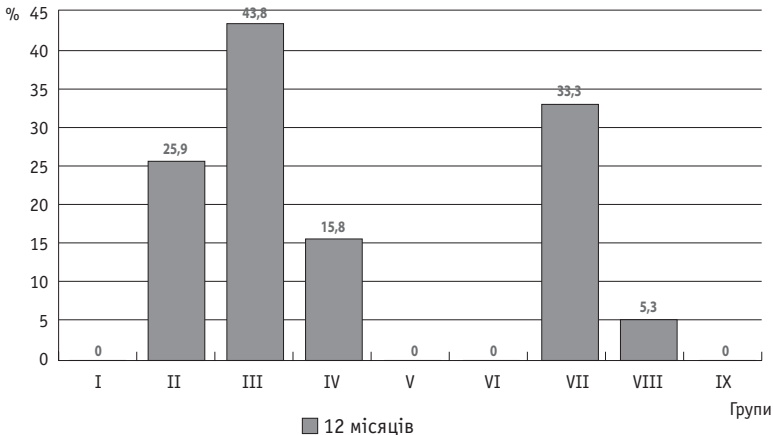
**Рисунок 7.29.** Питова вага уражених асфіксією дітей визначених груп, у яких виявлено синдром затримки рухового розвитку впродовж першого року життя



**Рисунок 7.30.** Питова вага уражених асфіксією дітей визначених груп, у яких виявлено синдром затримки передмовленневого розвитку впродовж першого року життя

( $25,0 \pm 10,83\%$ ,  $p < 0,05$ ). У групі дітей, які перенесли помірну асфіксію та разом із комплексом стандартного лікування отримували Ліпін® і Цереброкурин® (VIII група), на відміну від дітей II групи, скарги матерів на зригування були відсутні при оглядах дітей в шестимісячному віці та в один рік.

Такі результати свідчать про значні лікворо-динамічні порушення у дітей, які перенесли помірну та тяжку асфіксію, на відміну від здорових дітей. Одним із показників лікворо-динамічних порушень є тремор кінцівок та підборіддя. У групі здорових дітей цей симптом не спостерігався, а в дітей II та III груп ми його фіксували часто – відповідно:  $40,7 \pm 9,45\%$  та  $75,0 \pm 10,83\%$  ( $p < 0,05$ ). У VI групі спостереження у місячному віці не було виявлено таких синдромів, як тремор кінцівок і підборіддя та рефлекс Моро, у дітей II групи їх кількість становила, відповідно,  $40,7 \pm 9,45\%$  та  $29,6 \pm 8,79\%$ ,  $p < 0,05$ . Треба зауважити, що саме неврологічні симптоми є наслідком затримки редукції рефлексів новонародженого та порушення центрального рухового аналізатора. Отримані дані свідчать саме про тяжкість виявлених органічних змін центрального рухового аналіза-



**Рисунок 7.31.** Питома вага уражених асфіксією дітей визначених груп, у яких виявлено синдром затримки мовленнєвого розвитку впродовж першого року життя

тора. Пожвавлення сухожильних рефлексів також було виявлено достовірно частіше у дітей III групи на першому та шостому місяці спостереження ( $37,5 \pm 12,01\%$  та  $25,0 \pm 10,82\%$ ), ніж дітей I групи ( $8,6 \pm 4,74$  та  $0\%$ ).

Значно вищими були також показники оцінювання таких симптомів, як здригання та метеозалежність в II групі спостереження ( $40,7 \pm 9,45\%$  та  $22,2 \pm 8,0\%$ ) порівняно із VI групою, де цей показник був відсутнім ( $p < 0,05$ ) під час огляду дітей у місячному віці.

Саме виявлені неврологічні симптоми є наслідком затримки редукції рефлексів новонародженого та порушенням центрального рухового аналізатора. У III групі синдром м'язової дистонії в шестимісячному віці спостерігали у  $31,4 \pm 11,57\%$  дітей; у дітей IX групи цей синдром не було зафіксовано.

Отже, основні отримані нами результати такі:

- ч/х не було виявлено як в групі здорових дітей, так і в групах дітей, які мали помірну або тяжку асфіксію і отримували нейропротекторну терапію, тоді як у групі з тяжкою асфіксією і тільки стандартним лікуванням таких дітей було достовірно більше;
- суттєвих відмінностей між групами здоров'я дітей, які перебували під нашим спостереженням, не було, що свідчить про ефективність запропонованого комплексу лікувальних заходів;
- у нервово-психічному розвитку виявлено достовірні розбіжності у частоті фіксування у дітей з асфіксією та у здорових дітей таких синдромів, як підвищене нервово-рефлекторне збудження, вегетовісцеральні розлади, а також порушення рухового, передмовленнєвого та мовленнєвого розвитку;
- на відміну від здорових дітей, ознаки неврологічної дисфункції під час катамнестичного спостереження було виявлено в групах з помірною та тяжкою асфіксією; ці ознаки проявлялись значними лікворо-динамічними порушеннями, порушеннями центрального рухового аналізатора й когнітивної функції головного мозку;

Що ж до нервово-психічного розвитку, то у дітей, які перенесли асфіксію і отримували у поєднанні з комплексом стандартної терапії препарати ліпосомальної та нейропротекторної дії – Цереброкурин<sup>®</sup> або Ліпін<sup>®</sup> і Цереброкурин<sup>®</sup>, показники діяльності кори головного мозку, розвитку когнітивних функцій, а також поліпшення функції рухового аналізатора і зменшення кількості рухових порушень були значно кращими, на відміну від дітей, яким було призначено стандартну терапію.

### 7.3. Комплекс організаційних заходів та їх ефективність

Важливою складовою розробленої нами кластерної моделі менеджменту новонароджених із асфіксією є система поетапного інтенсивного спостереження й лікування зазначеної категорії дітей, тому що самі лікувальні заходи без удосконалення організаційної ланки моделі не можуть дати очікуваного результату – зниження рівня інвалідизації дітей та покращення якості їх життя (рис. 7.32). Зважаючи на викладене вище, нами разом із науковцями ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» та практикуючими лікарями було розроблено й запроваджено регіональну програму «Проблеми перинатальної асфіксії і шляхи зниження смертності, захворюваності та інвалідизації дітей Полтавської області на 2005–2007 рр.», метою якої було забезпечення успішного лікування дітей, що перенесли асфіксію, зменшення рівня їх смертності та інвалідизації шляхом удосконалення системи надання допомоги новонародженим.



Рисунок 7.32. Кластерна програма комплексу лікувально-реабілітаційних заходів для новонароджених, які перенесли асфіксію

Основні напрями цієї програми такі: науковий (мета – дослідити клініко-експериментальні особливості ключових ланок патогенезу гіпоксичного ураження); лікувально-профілактичний (розроблення єдиного алгоритму спостереження за новонародженими, які перенесли асфіксію, і, відповідно, формування електронної бази даних про цих новонароджених); організаційний (створення регіонального консультативного центру для проведення постійних планових курсів, семінарів, тренінгів з первинної реанімації новонароджених в різних лікувально-профілактичних закладах області та забезпечення чіткої послідовної взаємодії між фахівцями різного профілю і лікарями різного рівня); інтеграційний (співпраця з провідними науково-дослідними інститутами та патологоанатомічним бюро області). Зважаючи на те що дана програма не фінансувалася, додатково було передбачено фінансовий напрям – пошук та залучення позабюджетних джерел фінансування реалізації даної програми серед фармацевтичних фірм, благодійних фондів, меценатів тощо.

### **7.3.1. Комплекс заходів, спрямованих на постійне безперервне навчання лікарів та середнього медичного персоналу з питань первинної реанімації та післяреанімаційного ведення новонароджених**

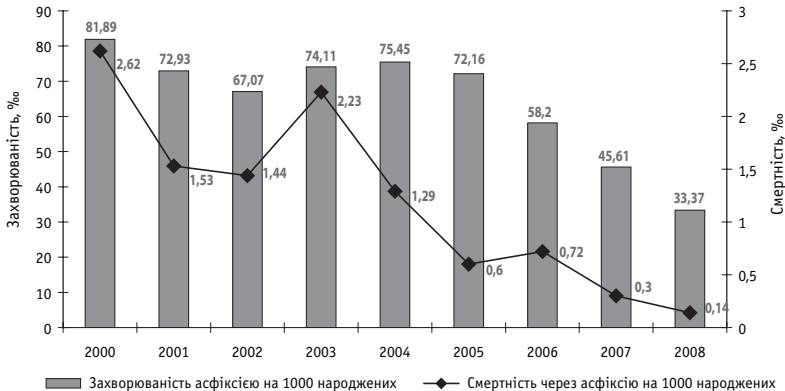
Важлива складова розробленої нами моделі – організація заходів, спрямованих на постійне підвищення кваліфікації медичного персоналу з питань первинної реанімації та післяреанімаційного ведення новонароджених. Для підвищення кваліфікації лікарів Полтавської області проводились такі заходи:

- тематичні курси, тренінги та практичні заняття для лікарів і медичних сестер на базі створеного при кафедрі педіатрії №1 ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» тренінгового центру, а також на базі пологових будинків та ЦРЛ;
- виїзні планові та ургентні консультації спеціалістів із центру первинної реанімації новонароджених в лікувально-профілактичних закладах II рівня надання медичної допомоги;
- телеконсультації, які сприяють прискоренню надання висококваліфікованої допомоги в складних випадках;
- постійне рецензування усіх обумовлених асфіксією випадків летальності серед новонароджених.

Курси первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим (тривалістю 12 робочих днів – 76 годин) проводились на базах лікувальних закладів обласної, міських та районних лікарень області. Вони склалися з трьох блоків: теоретичного (лекційного), практичного і контрольного (з обов'язковим іспитом на знання теорії і володіння практичними навичками). Після завершення курсів учасники отримували відповідний сертифікат.

Теоретично-практичні тренінги проводились упродовж двох днів (12 годин) з обов'язковим заліковим проведенням реанімаційних заходів на муляжі. В ЦРЛ, де проходили курси, працювали тренери з первинної реанімації, в обов'язки яких входило проведення практичних тренінгів раз у шість місяців з метою закріплення та удосконалення реанімаційних навичок у медичного персоналу лікарні.

Упродовж 2007–2008 рр. в Полтавській області було проведено сім виїзних тематичних курсів для поглиблення знань та розвитку навичок з первинної реанімації у Полтавському клінічному пологовому будинку, Полтавській, Гребінківській, Карлівській, Пирятинській, Хорольській та Семенівській районних лікарнях. На цих кур-



**Рисунок 7.33. Показники захворюваності та смертності новонароджених з асфіксією за 2000–2008 рр.**

сах підвищили свою кваліфікацію 58 лікарів та 78 медичних сестер, на чотирьох тренінгах – 43 лікарів та 65 медичних сестер.

Ефективність навчальних заходів підтверджено аналізом рівнів захворюваності та смертності від асфіксії новонароджених в Полтавській області впродовж 2000–2008 рр. (рис. 7.33).

Як показав аналіз, рівень захворюваності на асфіксію знизився з 81,89‰ у 2000 році до 33,37‰ у 2008-му, смертність – відповідно, з 2,62‰ до 0,14‰, а кількість ДЦП – з 1,26 до 0,84 на 10 тис. дитячого населення.

За результатами більш детального аналізу, в лікувальних закладах, у яких не проводилось навчання у формі курсів або тренінгів, захворюваність на асфіксію становила 99,15‰, тоді як у закладах, де було проведено навчання, – 48,73‰ ( $p < 0,05$ ). Істотної різниці між рівнем захворюваності дітей на асфіксію в закладах, де були проведені курси і де були проведені тренінги, нами не виявлено, результати становили, відповідно, 51,4‰ проти 44,18‰ ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, постійне навчання медичного персоналу пологових будинків та ЦРЛ з питань первинної реанімації та післяреанімаційного ведення новонароджених сприяє суттєвому зниженню рівня захворюваності дітей на асфіксію.

В розроблену нами кластерну модель менеджменту лікування асфіксії включено комплекс реабілітаційних заходів, який базується на таких принципах:

- ранній початок корекції, тобто випереджаюче лікування (антенатальне, інтранатальне, ранне постнатальне);
- індивідуалізація лікувально-реабілітаційних дій – облік характеру й ступеня тяжкості основної та супутньої патології, ступеня зрілості дитини (гестаційного, постконцептуального періоду), індивідуальних конституціонально-генетичних характеристик, застосування протоколів (алгоритмів) ведення новонароджених та індивідуальний підхід;
- підхід до хворої дитини з позицій цілісності організму, що допускає корекцію не тільки неврологічних розладів, але й нейросоматичних порушень;
- комплексне використання різних засобів лікування та реабілітації (фармакопрепарати, методи фізичного впливу, естетопсихотерапія і кондуктивна педагогіка);
- етапність і послідовність при реабілітації, колегіальність у визначенні терапевтичних схем та визначенні їх ефективності;

- гуманізація діагностичних і лікувально-реабілітаційних процедур (з точки зору мінімізації больових втручань та охоронного режиму);
- тісна взаємодія медиків з сім'єю хворої дитини на всіх етапах лікування і реабілітації.

## Висновки до розділу 7

1. Застосування Ліпіну® у лікуванні новонароджених з помірною асфіксією:
  - сприяє нормалізації цитоенергетичного обміну клітин за рахунок підвищення ЛДГ на третю добу життя, тоді як у новонароджених, які проходять стандартне лікування, активність ЛДГ суттєво зменшується; при цьому застосування Ліпіну® не впливає на активність СДГ на шосту добу життя, що підтверджується однаковою активністю СДГ у новонароджених як при застосуванні стандартного лікування, так при поєднанні стандартного лікування з Ліпіном®;
  - нормалізує рівень ОА у дітей (за сумарним ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ )), динаміка якого подібна до динаміки зазначеного показника у здорових новонароджених (підвищення ОА на третю добу і зниження на шосту), тоді як при стандартному лікуванні підвищений рівень ОА зберігається як на третю, так і на шосту добу життя;
  - знижує проникливість цитоплазматичних мембран на третю добу життя, що підтверджується істотно меншим рівнем НСЕ порівняно з дітьми, які проходили стандартне лікування;
  - послаблює запальну реакцію, про що свідчить відсутність істотного підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  на шосту добу життя порівняно з першою, натомість у новонароджених, які проходили стандартне лікування, таке підвищення фіксувалося;
  - зменшує кількість атипових реагувань новонароджених в патерні звикання ШНПМ.
2. Застосування Ліпіну® у лікуванні новонароджених із тяжкою асфіксією:
  - на відміну від дітей, які проходили стандартне лікування, сприяє нормалізації цитоенергетичного обміну клітин за рахунок підвищення активності як ЛДГ, так і СДГ на третю добу життя;
  - приводить до підвищення ОА (за сумарним рівнем ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ )) на третю та шосту добу життя, тоді як у новонароджених, яких лі-



кували за стандартною схемою, таке підвищення спостерігалось тільки на шосту добу;

- не зменшує проникливості цитоплазматичних мембран на третю добу життя, що підтверджується відсутністю істотних розбіжностей за рівнем НСЕ у зазначеної категорії дітей та немовлят з тяжкою асфіксією, які проходили стандартне лікування;
- послаблює запальну реакцію, про що свідчить відсутність істотного підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  на шосту добу життя порівняно з першою, натомість у новонароджених, які проходили стандартне лікування, таке підвищення спостерігалось;
- істотно не впливає на загальну кількість атипових реагувань дітей на шосту добу життя при оцінюванні їх стану за ШНПМ.

### 3. Застосування Цереброкуруину<sup>®</sup> у лікуванні новонароджених із помірною асфіксією:

- не впливає на цитоенергетичний потенціал клітин, що підтверджується відсутністю істотної різниці у рівнях активності ЛДГ та СДГ у дітей вказаної категорії і тих, що проходили стандартне лікування;
- сприяє послабленню ендотеліальної дисфункції (за сумарним рівнем (NO<sub>2</sub><sup>-</sup> + NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)) на шосту добу, тоді як у новонароджених, яких лікували за стандартною схемою, цей показник підвищувався;
- зменшує проникливість цитоплазматичних мембран на третю добу життя, що підтверджується зниженням рівня НСЕ у новонароджених на третю добу порівняно з першою, тоді як у дітей, які проходили стандартне лікування, такого зниження не було;
- послаблює запальну реакцію, про що свідчить відсутність істотного підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  на шосту добу життя порівняно з першою, натомість у новонароджених, яким було призначено стандартне лікування, таке підвищення фіксувалося;
- зменшує загальну кількість атипових реагувань на асфіксію на шосту добу життя при оцінюванні за ШНПМ, що підтверджується значно меншою кількістю атипових реагувань загалом та в деяких паттернах (реакція на огляд, регуляція, якість рухів та рефлекси) порівняно з оцінюваними показниками у дітей, які проходили стандартне лікування.

### 4. Застосування Цереброкуруину<sup>®</sup> у лікуванні новонароджених із тяжкою асфіксією:

- сприяє нормалізації цитоенергетичного обміну клітин за рахунок істотного підвищення рівня ЛДГ на третю добу життя та

- активності СДГ на шосту добу життя, тоді як у новонароджених, які проходять стандартне лікування, таких змін немає;
- приводить до послаблення ендотеліальної дисфункції (за сумарним рівнем ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ )), динаміка якої подібна до динаміки зазначеного показника у здорових новонароджених (підвищення ОА на третю добу та зниження на шосту добу), тоді як у новонароджених, яких лікували за стандартною схемою, рівень ОА підвищується тільки на шосту добу життя;
  - зменшує проникливість мембран, про що свідчить значно менша медіана рівня НСЕ на третю добу життя, ніж у дітей, які отримували стандартне лікування;
  - зменшує запальну реакцію, про що свідчить відсутність істотного підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  на шосту добу життя порівняно з першою добою, натомість у новонароджених, які проходили стандартне лікування, фіксувалося п'ятикратне підвищення вказаного показника;
  - не впливає на загальну кількість атипових реагувань дітей на асфіксію у шосту добу життя.
5. Введення Ліпіну<sup>®</sup> та Цереброкуруину<sup>®</sup> новонародженим з помірною асфіксією:
- сприяє нормалізації цитоенергетичного обміну клітин, що підтверджується значно вищими рівнями активності ЛДГ на третю добу життя та індексу активності на шосту добу порівняно із зазначеними показниками у новонароджених, які проходили стандартне лікування;
  - не нормалізує процеси ендотеліальної дисфункції;
  - зменшує проникливість цитоплазматичних мембран, що підтверджується зниженням рівня НСЕ на третю добу порівняно з першою, тоді як у новонароджених, які проходили стандартне лікування, таке зниження не спостерігалось;
  - не має суттєвого впливу на рівень ІЛ-1 $\beta$  в динаміці раннього неонатального періоду, про що свідчить відсутність суттєвої різниці в рівнях зазначеного показника на шосту добу життя у обстежених дітей та немовлят, які проходили стандартне лікування;
  - суттєво не впливає на загальну кількість атипових реагувань дітей на шосту добу життя, але істотно зменшує кількість атипових реагувань за такими паттернами, як заспокоєння, реакція на огляд, регуляція, якість рухів та рефлексів.
6. Застосування Ліпіну<sup>®</sup> та Цереброкуруину<sup>®</sup> у лікуванні новонароджених з тяжкою асфіксією:

- сприяє нормалізації цитоенергетичного обміну клітин, що підтверджується істотно вищими рівнями активності СДГ на третю добу життя та індексу активності на шосту добу, порівняно із зазначеними показниками у новонароджених, які проходили стандартне лікування;
  - не нормалізує процеси ендотеліальної дисфункції;
  - зменшує проникливість цитоплазматичних мембран, що підтверджується відсутністю суттєвого підвищення рівня НСЕ в динаміці раннього неонатального періоду, тоді як при застосуванні стандартного лікування таке підвищення фіксувалося;
  - послаблює запальну реакцію, про що свідчить відсутність істотного підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  на шосту добу життя порівняно з першою добою, натомість у новонароджених, які проходили стандартне лікування, зафіксовано п'ятикратне підвищення цього показника;
  - суттєво не впливає на загальну кількість атипових реагувань дітей на асфіксію на шосту добу життя.
7. Доведено медичну ефективність розробленої та запровадженої кластерної моделі організаційних та лікувально-реабілітаційних заходів менеджменту асфіксії, що підтверджується:
- значно меншою кількістю атипових реагувань новонароджених із помірною асфіксією на шосту добу життя при застосуванні метаболічної терапії в паттерні зивання ШНПМ та при застосуванні нейропротекторної терапії в загальній кількості атипових реагувань і таких паттернах, як реакція на огляд, регуляція, якість рухів та рефлекси, порівняно з дітьми, які проходили стандартне лікування;
  - відсутністю синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості та вегетовісцеральних розладів наприкінці першого року життя у дітей, які мали тяжку асфіксію і отримували в ранньому неонатальному періоді нейропротекторну або метаболічну терапію, тоді як при лікуванні за стандартною схемою вказаний синдром спостерігався, відповідно, у 12,5% та 25% дітей;
  - відсутністю синдрому затримки передмовленевого розвитку та затримки мовленевого розвитку у дітей, які мали тяжку асфіксію і отримували в ранньому неонатальному періоді метаболічну терапію, тоді як при стандартному лікуванні, вказані синдроми було виявлено, відповідно, в 12,5% та 43,8% дітей;
  - зниженням рівня захворюваності та смертності дітей з асфіксією в Полтавській області впродовж 2005–2008 рр. (відповідно: з

72,16‰ до 33,37‰ та з 0,6‰ до 0,14‰), значно нижчим рівнем захворюваності дітей асфіксією в закладах, де проводилось навчання медичного персоналу первинній реанімації новонароджених, ніж в закладах, де відповідне навчання не проводилось (48,73‰ проти 99,15‰,  $p < 0,05$ ).

## Розділ 8

# Медико-психологічні аспекти виходжування новонароджених

### 8.1. Особливості психічного розвитку новонароджених з порушеннями нервової системи

Психічний розвиток немовляти залежить насамперед від формування нервової системи, яка забезпечує адаптацію до нового середовища, здатність сприймати подразники та певним чином на них реагувати [600]. Функціонування та розвиток всього організму великою мірою залежить від стану нервової системи [601].

Попри те що нервові клітини починають формуватися вже на 11-й день внутрішньоутробного життя, а нервова трубка – на 4-му тижні ембріонального розвитку, сама нервова система та головний мозок, зокрема, не є повністю сформованими навіть після народження дитини. Основними факторами, від яких залежать формування нервової системи та психічний розвиток дитини, є спадковість та вродженість; природне та соціальне середовище; виховання та навчання [600].

**Спадковість.** Йдеться про ті ознаки, які дитина отримує від попередніх поколінь (риси обличчя, задатки здібностей, тип нервової системи, деякі хвороби). Успадковані особливості виявляються досить стійкими і справляють значний вплив на розвиток дитини [600]. Та навіть риси, передані у спадок (наприклад, тип нервової системи, задатки здібностей), можуть змінюватись під впливом спеціального організованого навчання і виховання [602].

**Вродженість.** Вродженими є ті ознаки, які дитина отримала в процесі внутрішньоутробного розвитку. Такими вважаються безумовні

рефлекси, з якими немовля з'являється на світ (смоктальний, хапальний, Моро та ін.) Крім того, протягом дев'яти місяців утробного існування дитина зазнає систематичного впливу середовища, в якому вона формується. Таким середовищем є материнський організм. Спосіб життя матері, нервові потрясіння, характер її харчування, режим праці та відпочинку, хвороби та шкідливі звички – усе це зумовлює появу тих чи інших змін у функціональній, а почасти й анатомічній складових зародка [600].

Спадкові та вроджені особливості є біологічною основою нервово-психічного розвитку дитини, завдяки якому відбувається формування всього організму. З моменту народження на дитину починають впливати такі чинники, як середовище, навчання і виховання [600].

**Середовище.** Крім біологічних факторів, на розвиток дитини суттєво впливає середовище, в якому вона росте та розвивається. В це поняття включають усю сукупність умов, у яких росте дитина. Розрізняють природне та соціальне середовище. Останньому відводиться особливе значення. Найближче оточення немовляти, а саме його сім'я, з самого народження починає впливати не лише на його фізичний, а й на психічний розвиток. Через сім'ю дитина отримує знання про традиції та звичай свого народу, засвоює норми поведінки [600, 603].

**Виховання і навчання.** Саме це ключові фактори впливу зовнішнього середовища на розвиток дитини. Організм дитини слідує процесові природного розвитку, коли кожна функція формується у певний період життя. Та спеціально організоване навчання дає змогу випередити природне дозрівання. Так, завдяки науковим дослідженням А. Саммерофф, Р. Заззо та інших було виявлено здатність впливати на природний процес дозрівання через навчання та виховання [603, 604]. Це, у свою чергу, відкриває можливості для раннього розвитку дитини та коригування психічних функцій.

Нервово-психічний розвиток дітей, що народилися передчасно (або мають порушення нервової системи), залежить від таких факторів, як гестаційний вік, морфофункціональна незрілість, вага та порушення нервової системи [605, 606].

**Гестаційний вік.** Що раніше терміну народилася дитина, то незріліша у неї нервова система і, відповідно, нижчою є її здатність пристосовуватись до навколишнього середовища. В такому разі у прогнозуванні можливостей розвитку дуже важливо врахувати не тільки хронологічний вік, але й гестаційний. За моторним та інтелектуальним розвитком такі діти зазвичай відстають від доношених приблизно на період недоношеності [607, 608]. Важливим фак-

тором для сприятливого прогнозування психомоторного розвитку недоношених дітей є збігання значень, розрахованих для хронологічного та скоригованого віку [608].

**Морфофункціональна незрілість.** Після народження мозок немовляти продовжує формуватись і вдосконалюватись. Багато нервових волокон ще незрілі, хоча на вигляд мозок новонародженого майже не відрізняється від мозку дорослої людини [600]. Якщо ж дитина з'являється на світ передчасно, то ми маємо справу з глибокою морфофункціональною незрілістю мозку, що негативно впливає на нервово-психічний розвиток. Такі діти часто відстають у руховому розвитку: вони пізно починають тримати голову, брати в руку іграшку, перевертатися. В умовах спеціально організованого навчання вже у шість місяців діти, які народилися недоношеними, можуть наздогнати доношених дітей у моторному розвитку. Проте у таких дітей часто порушуються періоди формування окремих рухових навичок (наприклад спочатку вони починають вставати, потім сідати), ще однією характерною ознакою їх психічного стану є асинхронія моторного та інтелектуального розвитку, особливо у перший рік життя [608, 609].

Незрілими є також інші системи організму дитини (шлунково-кишковий тракт, дихальна система тощо), що теж впливає на розвиток недоношених малюків. Скажімо, їх можуть тривалий час годувати через зонд, робити їм штучну вентиляцію легенів [610]. Такі діти більш схильні до затримки у мовленнєвому розвитку, часто неправильно вимовляють звуки. Це відбувається тому, що рефлекси, які регулюють тонус м'язів, необхідних для повноцінного мовлення, формуються довше, ніж у доношених дітей [611]. Тому майже всім глибоко недоношеним дітям потрібна допомога логопеда. І дуже важливо усвідомити, що логопедичні заняття необхідно починати ще до того, як дитина почне говорити, щоб вчасно виявити наявні відхилення, нормалізувати тонус м'язів язика і всієї мовленнєвої мускулатури [612, 613].

У перші тижні життя недоношені немовлята майже позбавлені тілесного контакту з батьками, оскільки їх необхідно утримувати в спеціальних кувезах. Це також негативно впливає на їх психічний розвиток. Зокрема, надалі це проявляється у низькій активності під час гри, виникненні проблем зі сприйняттям стимулів з навколишнього середовища. Через обмеження контакту дитини з батьками гальмується і її соціальний розвиток та емоційний зв'язок з рідними [614].

Утім, недоношені немовлята мають значний потенціал для розвитку, адже клітини їхнього мозку продовжують формуватися після наро-

дження. Нервові тканини і волокна дуже пластичні і можуть частково перебирати на себе функції недорозвинених відділів мозку. Недоношені діти особливо чутливі до зовнішніх впливів, тому у спеціально створених умовах для їх виховання можливе стимулювання їхнього інтелектуального, фізичного та соціального розвитку [4].

**Вага.** Негативно впливає на загальний та нервово-психічний розвиток недостатня вага при народженні. Зазвичай це є характерною рисою для передчасно народжених, але буває, що доношені діти також мають недостатню вагу, що пов'язано насамперед із особливостями їх внутрішньоутробного розвитку. Розвиток таких дітей зазвичай нерівномірний, оскільки психомоторний розвиток відстає від розумового. Проте комплексна програма виходжування новонароджених з малою вагою значно збільшує вірогідність повної їх реабілітації [606, 608, 615].

**Неврологічні розлади.** Порушення нервової системи новонароджених можна умовно об'єднати у дві групи: незрілість мозкових структур та їх ураження. Часто бувають також комбіновані порушення [610]. Оскільки всі відділи нервової системи, головного і спинного мозку тісно пов'язані, то і реакція тієї чи іншої ділянки мозку відображається на роботі всієї нервової системи. Так, ураження нервових тканин призводять до аномального нервово-психічного розвитку загалом, а також порушує розвиток окремих психічних функцій [601].

Кожна функція проходить певні стадії розвитку, між якими існує закономірна наступність. Поява нових форм реагування супроводжується згасанням попередніх примітивних реакцій. Наприклад, для розвитку мовлення необхідним є згасання смоктального рефлексу, а для формування цілеспрямованих дій – гальмування вроджених позо-тонічних автоматичних рухів [616, 617]. При наявності тих чи інших уражень нервової системи примітивні реакції можуть утримуватися у дитини тривалий час. Це призводить до затримки розвитку нових, досконаліших форм реагування або й узагалі унеможливорює їх появу [616].

Первинні відхилення у розвитку (вади зору, опорно-рухового апарату, ЦНС) призводять до вторинних відхилень [618]. Так, наприклад, порушення сприйняття хоча б по одному каналу може викликати не лише втрату джерела інформації, а й послаблення здатності мозку до активної взаємодії із середовищем. Глухість супроводжується зміною мовлення, його гучністю та вираженою чіткістю. Вади чутливості чи зору призводять до погіршення координації рухів, орієнтування у просторі [601]. Вторинними порушеннями значно послаблюються компенсаторні можливості, зв'язок дитини із со-



ціумом та культурою, що є стрижневим фактором розвитку вищих психічних функцій, специфічних людських здібностей та способів діяльності [618, 619].

Саме тому постає питання про організацію дитині та її сім'ї ранньої всебічної допомоги, спрямованої на ефективну реабілітацію психофізичного розвитку малюка та пом'якшення і попередження вторинних відхилень [619]. Не менш важливо організувати для таких дітей сприятливі умови перебування, що включають не лише медичні, але й психолого-педагогічні аспекти. Зважаючи на значні відмінності у розвитку таких дітей від здорових новонароджених та їх особливі потреби, необхідно створити специфічні умови для їх повноцінної реабілітації [619–621]. Очевидною є також необхідність активної взаємодії різних спеціалістів – лікарів, психологів, педагогів (дефектологів) для забезпечення ранньої діагностики та раннього коригування нервово-психічного розвитку малюків з порушеннями нервової системи. Взаєморозуміння між спеціалістами щодо збалансованості корекційних впливів – основна вимога для налагодження якісної взаємодії. Окрім того, важливим є розуміння кожним зі спеціалістів своєї ролі в організації медичної та психолого-педагогічної допомоги немовлятам та їх батькам.

## **8.2. Стимулювання та корекція нервово-психічного розвитку немовлят, що мають порушення нервової системи**

Ранній вік (від народження до трьох років) в житті дитини – це найважливіший період у розвитку моторних функцій, пізнавальної діяльності, мовлення. Крім того, саме в цей період закладаються основи для формування особистості [622].

Мозок новонародженого на відміну від мозку дорослої людини надзвичайно пластичний. В ньому ще остаточно не сформовані нервові центри, не встановлені тісні міжсистемні зв'язки, між окремими його відділами ще остаточно не розділені сфери впливу у регуляції функцій організму, які багато в чому дублюють одна одну. Під пластичністю розуміється насамперед здатність до перебудови, транслювання функцій однієї ділянки іншій, а також відновлення недостатньої діяльності пошкоджених ділянок за рахунок компенсування функцій. Наприклад, при сліпоті спостерігаються загострення

слуху і тактильної чутливості. Таким чином, організм починає отримувати потрібну інформацію з навколишнього середовища через інші аналізатори [601, 616].

Пластичність мозку дитини раннього віку, сензитивні періоди у формуванні емоцій, інтелекту, мовлення та особистісної сфери визначають значні можливості для надання їй ранньої комплексної допомоги. Забезпечення умов для ранньої реабілітації дитини дає змогу більш ефективно компенсувати порушення у психофізичному розвитку і таким чином пом'якшити, або й попередити вторинні порушення [619, 621].

Недостатність зовнішніх сигналів, характерних для того чи іншого аналізатора (наприклад, світло для зорового аналізатора, звук – для слухового, дотику – для тактильних відчуттів) може призводити до затримки та інших ускладнень в психічному розвитку немовляти [620]. Якщо немовля у перші дні й тижні життя позбавлене піклування з боку матері, не чує її голосу та не відчуває її дотиків, то можливість компенсувати наявні у малюка реакції нервової системи зменшується, а психічний та емоційний розвиток гальмується [614].

Рядом наукових досліджень доведено важливу роль у формуванні клітинної будови мозкової тканини малюка саме спеціально організованих життєвих умов. Розвиваючи у немовляти орієнтувальну реакцію, добираючи різноманітні стимули і викликаючи диференційовану реакцію на них, можна тренувати його нервову діяльність. В результаті з'являється більше можливостей для розвитку мозку та компенсування роботи його пошкоджених ділянок. Психічний розвиток дитини затримуватиметься, якщо задовольняти тільки її біологічні потреби – у їжі та сні. Особливо важливим для немовляти у цьому сенсі є перші декілька тижнів життя [600]. Саме в цей період необхідні впливи на різні органи чуття немовляти, завдяки чому об'єднуються ланки аналізатора, встановлюються нові нервові зв'язки.

Коригування нервово-психічного розвитку немовлят, що мають порушення нервової системи, може бути спрямоване, зокрема, на розвиток сенсорної сфери, руховий, емоційний розвиток, формування сприятливих передумов для мовленнєвого розвитку, розвиток соціальної поведінки.

Розвиток сенсомоторної сфери на першому році життя є підґрунтям для формування повноцінного сприйняття навколишнього середовища.

Завдяки сенсорній стимуляції у малюка підвищується рухова та пізнавальна активність, накопичуються уявлення про колір, форму, величину предметів.

Стимуляція сенсорної сфери залежить від рівня сформованості того чи іншого аналізатора. Так, однією з перших проявляється чутливість шкіри. Вже на 5–7 тижні внутрішньоутробного розвитку у ембріона є тактильна чутливість. Після народження дотики стають одним із стрижневих каналів сприйняття дитиною світу. Це дає значні можливості для стимулювання її психічного розвитку. Так, стимулювання шкірної чутливості за допомогою тканин та іграшок, що мають різну текстуру, сприяє формуванню нових нервових зв'язків у мозку дитини [600].

Не менш важливим є формування у малюка слухового зосередження. Встановлено, що слуховий апарат дитини сформований уже на 20-му тижні внутрішньоутробного розвитку. Одразу після народження немовля здатне реагувати на різкі та гучні звуки, здригаючись усім тілом. На 2–3 тижні слухове сприйняття вдосконалюється і немовля може зосереджувати увагу на окремих звуках, розрізняти їх за гучністю, тембром, інтенсивністю. Використовуючи для розвитку слухового зосередження різні подразники (брязкальця, дзвіночки, іграшки, що пищать, негучні свисточки), можна сприяти розвиткові у малюка реакції орієнтування, здатності розрізняти звукові сигнали, визначати джерело звуку [623].

У новонародженої дитини сформований зоровий аналізатор, але м'язи очей ще дуже слабкі й нена треновані. Тому здатність до зорового зосередження формується пізніше за інші. Зорові можливості немовляти у перший місяць життя дуже незначні. Воно може бачити чітко лише ті предмети, які знаходяться на відстані приблизно 20 см від його очей. Для стимулювання зорового зосередження, здатності стежити очима за рухомих предметом, використовуються спеціально підібрані іграшки. Вони мають бути достатньо великі та яскраві. Найкраще – якщо це будуть брязкальця чорного, жовтого, зеленого кольору [623].

Сенсорна стимуляція є основою багатьох програм раннього розвитку. Серед них – системи розвитку Глена Домана, Масару Ібука, Бастун Н. А. тощо та інших [624–626]. Кожна із опублікованих методик має як позитивні сторони, так і недоліки. Наприклад, згідно із програмою Г. Домана, дитина має пізнавати навколишній світ, в основному, через зоровий аналізатор (демонстрування карток зі стимульним матеріалом). Таке навантаження на зір є неприпустимим для недоношених дітей та дітей з вадами даного аналізатора. Тому для кожної дитини з порушеннями нервової системи необхідна індивідуальна програма коригування, у якій було б враховано її стан на даний момент, глибину ураження нервової системи, доцільність застосування тих чи інших методів раннього втручання.

Окрім того, необхідно з перших місяців життя приділяти увагу руховому розвитку немовляти. Так, важливе значення має своєчасне формування здатності тримати голову. Якщо дитина до 2–3 місяців самостійно не утримає голову, то формується ціла низка несприятливих факторів: порушується розвиток зорового сприйняття і вестибулярного апарату, а також тонус м'язів, що відповідають за сидіння. Наслідком цього є порушення всієї системи рухового, а відтак – і розумового розвитку. Тому важливим є часте викладання немовляти на живіт, що стимулює його піднімати голову самостійно [623].

Лежачи на животі, немовля рухає руками і ногами. За своєю природою ці рухи рефлекторні, а отже, неусвідомлені. Вони сприяють виробленню гнучкості рук та ніг. Під час таких вправ мозок дитини отримує нові відчуття. Завдяки повторенню рухи кінцівок вдосконалюються і сприяють розвитку довільних рухів. У дитини починає з'являтися розуміння, що завдяки таким рухам вона може змінювати положення свого тіла [624].

Доцільним є також проведення спеціального масажу і вправ, спрямованих на розвиток здатності тримати голову та загального рухового розвитку. Одним із ефективних шляхів загального та рухового розвитку є плавання. Під час плавання розвиваються практично всі рухові функції організму. Плавання сприяє розвитку рухливості, що позитивно впливає і на психомоторний розвиток. Тому дитина, яка плаває з народження, швидше починає сидіти і повзати. Плавання також сприяє розвитку дихальної системи, що є важливим для немовлят, які народились недоношеними [624].

З перших днів життя дитина має отримувати стимули для розвитку соціальної поведінки. Насамперед це голоси матері, батька, інших рідних людей, а також дотики, погладження. Якщо батьки будуть постійно говорити до дитини, змінюючи при цьому інтонацію, то вона швидше навчиться виявляти різні емоції, буде більш контактною і в дорослому житті.

При виробленні індивідуального підходу до дитини із порушеннями нервової системи треба проаналізувати усі результати, отримані під час діагностики [626].

Рання діагностика у цьому разі передбачає не тільки обстеження дитини лікарями і загальну оцінку стану її здоров'я, але й установлення рівня психомоторного розвитку відповідно до хронологічного віку (у разі оцінювання розвитку недоношеної дитини необхідна діагностика відповідно скоригованого віку). Очевидним стає те, що успішність ранньої діагностики, а відповідно – і раннього коригування від-

хилень в розвитку дитини значною мірою визначається наявністю адекватних, достатньо надійних та якісних методик [627]. Інститутом корекційної педагогіки РАО використовувалось декілька діагностичних методик для оцінювання розвитку дитини. Серед них – вітчизняні та зарубіжні методики визначення рівня нервово-психічного розвитку дітей першого року життя: діагностика нервово-психічного розвитку дітей першого року життя (М. М. Келованов, С. М. Кривіна, Е. Л. Фрухт), Денверська шкала розвитку, Мюнхенська функціональна діагностика розвитку дітей першого року життя [628–630].

Вищевказані методики з успіхом використовують для проведення ранньої діагностики відхилень у нервово-психічному розвитку дитини і забезпечують, серед іншого, такі можливості:

1. Використання стандартизованої процедури з метою обстеження дитини, спостереження за нею та оцінювання її розвитку і поведінки у звичних умовах життя із використанням тестів та додаткової інформації, отриманої від матері дитини.
2. Контроль за ходом психічного розвитку немовлят.
3. Інтегрування діагностичного матеріалу відповідно до вікової диференціації та ієрархічності ступенів розвитку немовлят.
4. Єдиний підхід до оцінювання результатів діагностики розвитку. Тобто рівень розвитку дитини встановлюється шляхом порівняння із встановленими в даній методиці показниками.

Між вказаними методиками діагностики є певні відмінності, оскільки в їх основу покладено різні наукові концепції та методологічні підходи, на які спиралась автори при розробленні тих чи інших шкал розвитку. Відповідно до цього різною може бути інтерпретація результатів розвитку однієї і тієї самої дитини за різними методиками. Так, наприклад, у вітчизняних методиках визначення рівня психічного розвитку вказано більш ранні вікові показники. Це дає змогу виявляти відставання у розвитку на найбільш ранніх стадіях і використовувати такі підходи для діагностики стану недоношених та фізіологічно незрілих новонароджених.

Але у будь-якому разі при аналізі рівня розвитку немовляти треба досліджувати такі показники: зорові орієнтувальні реакції; слухові орієнтувальні реакції, емоції, передумови соціальної поведінки, загальної моторики, дрібної моторики та дій з предметами, передумови розвитку мовлення, навичок в режимних процесах (чергування станів сну і бадьорості тощо). З урахуванням усього цього для кожної дитини виробляється індивідуальна програма розвитку та корекції, реалізація якої має починатися з перших тижнів життя [627].

Перед складанням програми фахівці разом з батьками дитини мають дати чіткі відповіді на такі запитання:

- Якою має бути кінцева мета реабілітаційної програми, якими вміннями і навичками повинна оволодіти дитина за цей період?
- На якому рівні психомоторного розвитку немовля перебуває зараз?
- Які методи, прийоми і засоби будуть застосовуватись для досягнення поставленої мети та скільки часу на це знадобиться? [626]

Методики реабілітації мають бути узгоджені насамперед із потребами дитини, її можливостями та запитамі батьків. Інакше кажучи, реабілітаційна програма має бути доступною для малюка. Визначивши мету реабілітації, треба сформулювати перелік завдань, які визначають напрямки подальшої роботи і допоможуть спланувати заходи і конкретні вправи.

Мета і завдання на кожному етапі реабілітації мають співвідноситись з віком дитини. Так, у віці немовляти корекційна робота спрямована на розвиток емоційно-позитивних реакцій, формування передумов для розвитку мовлення, розвиток орієнтувальної реакції, нормалізацію нервово-м'язового тону і формування статомоторних навичок.

Базовими в індивідуальній програмі розвитку мають бути розділи за такими аспектами:

**Діагностичний.** Насамперед треба провести комплексне медико-психолого-педагогічне обстеження дитини. Після цього діагностика стану, рівня та динаміки розвитку здійснюється упродовж всього реабілітаційного періоду.

**Виховний.** З перших днів життя малюка необхідно створювати умови для його соціалізації, розвитку навичок спілкування, емоційної регуляції, формування позитивних особистісних рис.

**Корекційний.** Зміст та організація корекційної роботи спрямовані на розвиток компенсаторних механізмів становлення психіки та діяльності дитини з вадами нервової системи, на подолання і попередження вторинних відхилень у розвитку пізнавальної активності дитини, емоційної сфери та поведінки. Реалізація програми коргування передбачає активне залучення батьків до процесу реабілітації, навчання їх ефективній взаємодії з дитиною, стимулюванню її активності [626].

**Оздоровчий.** Для досягнення повноцінної реабілітації дитини з порушеннями нервової системи важливо створити умови, необхідні для збереження та зміцнення її здоров'я.

**Освітній.** Цей розділ реабілітаційної програми має бути спрямований на навчання дітей способам засвоєння суспільного досвіду, розви-

ток їх пізнавальної активності, формування навичок для тих видів діяльності, що є характерними для даного вікового періоду [626].

### **8.3. Робота з батьками, діти яких мають порушення нервової системи**

Коли в сім'ї з'являється дитина з порушеннями нервової системи, не тільки вона, але й батьки потребують невідкладної допомоги. Такою допомогою може бути підтримка психолога та лікарів. Найбільш ефективною формою допомоги батькам у такій ситуації стане доступ до тих спеціалістів, які безпосередньо займаються усуненням порушень ЦНС.

Серед напрямків роботи обов'язково мають бути такі: діагностика стану та рівня поінформованості, постійне інформування, підвищення психологічної культури, надання психологічної підтримки, сприяння розвитку необхідних вмінь та навичок.

**Діагностика емоційного стану та рівня поінформованості.** Рівень обізнаності батьків з особливостями нормального розвитку дитини і за наявності патології є різним. Крім того, різними є емоційні прояви батьків та можливості подолання стресу, що суттєво впливатиме на взаємодію батьків з дитиною та медичним персоналом, а відтак – і на ефективність виходжування дитини [634]. Для налагодження ефективною взаємодії батьків зі спеціалістами та досягнення взаєморозуміння бажаним є проведення попереднього анкетування та діагностики емоційного стану батьків (особливо якщо разом з дитиною перебуває мати), що допоможе встановити:

- рівень поінформованості у питаннях догляду за дитиною;
- обізнаність в особливостях розвитку малюка;
- готовність брати активну участь у виходжуванні своєї дитини;
- стійкість до стресу, шляхи подолання стресового стану.

Спеціалістам, які будуть взаємодіяти з батьками (в даному разі – психолог та педагог) надають дані анкетування, всю необхідну інформацію для встановлення контакту з батьками та розроблення плану подальшої роботи з ними (інформування, групові заняття, індивідуальні заняття, психотерапія).

**Інформування та підвищення психологічної культури.** У цьому контексті інформування не повинно обмежуватися повідомленням діагнозу. Зазвичай батьки не можуть зрозуміти та прийняти той факт, що

їхня дитина має якісь вади розвитку. Вони натрапляють на інформацію, яка для них незрозуміла, лякає їх і просто шокує. Окрім усього, висновки одного спеціаліста можуть суперечити висновкам іншого. Не будучи обізнаними в цих питаннях, батьки не можуть відповідно проаналізувати отриману інформацію, що часто викликає відчуття розгубленості та штовхає на пошуки нових інформаційних джерел [631].

Цьому можна запобігти, якщо діагностику стану та рівня розвитку дитини проводить група спеціалістів, компетенція яких охоплює весь спектр порушень, виявлених у немовляти. Запорукою ефективності роботи такого колективу є налагодження тісної співпраці та взаєморозуміння між спеціалістами, надання батькам інформації у зрозумілих для них термінах, інтегрування всіх отриманих діагностичних результатів у єдину картину здоров'я дитини не тільки із визначенням порушених функцій, але й із зосередженням на можливостях розвитку та корекції. Успішним діагностичним колективом може вважатися такий, що здатен спрогнозувати і запропонувати батькам етапи подальшої терапевтичної співпраці. Повна та доступна інформація про немовля з одного джерела, а також допомога у виходжуванні дитини з порушеннями нервової системи є найбільш необхідною підтримкою на етапі діагностування [631].

Важливим завданням є надання батькам інформації про роль сім'ї у вихованні дитини і догляді за нею, що також суттєво впливає на психічний розвиток малюка.

**Психологічна підтримка батьків, які перебувають поряд з дитиною.** Очевидним є те, що психічний стан батьків позначається на розвитку дітей. Батьки, що перебувають у стресовому стані, не можуть забезпечити дитині необхідного для неї піклування, виявляти позитивні емоції, спокійно гратися з нею. Тому психолог у роботі з батьками таких дітей має приділяти особливу увагу емоціям.

Ось стрижневі напрямки роботи психолога :

- формування позитивної установки батьків щодо виходжування новонародженого;
- сприяння усвідомленню батьками їхньої ролі у виходжуванні недоношеного малюка;
- зменшення емоційної напруги та рівня стресу.

Вид роботи визначається насамперед відповідно до глибини стресу та шляху його подолання. Можна виділити такі способи: фокусування на проблемі, на емоціях, або її уникнення, тобто втеча від проблеми. Згідно з результатами досліджень, проведених серед батьків дітей з ДЦП, таким батькам зазвичай важко сконцентруватися на завданні, ними опа-



нове відчуття відсутності впливу на ситуацію, зневіра у власних силах. Матері цих дітей частіше концентруються на емоціях, а батьки схильні до уникання проблем. Тому психологічну підтримку треба вибудовувати з урахуванням насамперед цих чинників [631].

Ефективними методами у такій ситуації визнано психологічне консультування та короткострокову психотерапію.

Один із психотерапевтичних напрямків роботи з батьками дітей із вадами нервової системи – позитивна психотерапія (Н. Пезешкіан, 2004) [632]. Її основою є позитивний підхід («positum» в перекладі – фактичний, даний), упевненість, що кожна людина наділена здатністю до саморозвитку та гармонійності. Відтак будь-яка проблема (конфлікт, хвороба) разом із болем та відчуттям горя має також певний зміст, виконує певну функцію. «Наші проблеми, – пише Н. Пезешкіан, – одночасно є нашими можливостями. Діяти позитивно означає бачити обидва аспекти» [632].

Основними цілями позитивної психотерапії є [633]:

- зміна уявлень людини про себе, свої здібності (актуальні та базові);
- пізнання традиційних для неї та її сім'ї механізмів розв'язання конфліктів;
- розширення цільового спектра життя, виявлення резервів та нових можливостей для подолання складних ситуацій та хвороб.

Таким чином, позитивна психотерапія спрямована насамперед не на ліквідацію певних порушень, а на виявлення і активізацію наявних у людини можливостей.

Позитивна психотерапія допомагає людині сприйняти хвороби та проблеми як частину свого життя, зрозуміти, що будь-які складнощі містять у собі нові можливості та рішення.

Концепція позитивної психотерапії базується на уявленні про два види вроджених здібностей. Це здатність пізнавати (себе, інших, навколишній світ) і здатність любити (виявляти та приймати любов). Такий розподіл виправданий навіть фізіологічними особливостями людського мозку, права півкуля якого відповідає за емоційні переживання і образне мислення, а ліва – за логічне мислення [632].

Отже, з позицій позитивної психотерапії дійсні не лише конфлікти, проблеми, розлади і хвороби, але й здатність людини до їх подолання, самоцілення і розвитку.

Перевагами даного напрямку психотерапії можуть бути такі її особливості:

- доступність сприйняття для різних людей, незалежно від віку, національності, соціального та освітнього рівня;

- можливість використання у поєднанні з іншими напрямками (психоаналізом, гештальт-терапією, раціональною психотерапією тощо);
- короткостроковість, що може гарантувати досягнення певних результатів за обмежений період;
- сформований алгоритм психотерапевтичного процесу (п'ятикрокова модель) [632].

Пройшовши курс позитивної психотерапії, батьки вчаться знаходити конструктивні шляхи розв'язання проблеми, отримують змогу побачити свої сильні сторони та виявити внутрішні ресурси. А також, що не менш важливо, вчаться самостійно уладнувати особисті проблеми та сімейні конфлікти відповідно до 5-крокової моделі.

В процесі консультування та психотерапії батьків доцільними можуть виявитись такі додаткові методи зниження стресу, як дихальні техніки, елементи тілесноорієнтованої терапії, медитація, ароматерапія [634].

**Сприяння розвитку необхідних вмінь і навичок.** Для батьків, які перебувають поряд із дітьми, що мають порушення нервової системи, важливим є вироблення активної позиції щодо їх виховування. З урахуванням цього треба організовувати роботу лікувального закладу, в якому батьки мали б змогу відвідувати дитину, допомагати медичному персоналу доглядати за нею. Це сприяє формуванню тісного емоційного зв'язку немовляти з батьками. Спілкування з психологом та педагогом спрямоване на вироблення у батьків навичок взаємодії з дитиною, допомагає батькам створити сприятливі умови для її виховання та цілеспрямованого розвитку.

## Висновки до розділу 8

З урахуванням вищезазначено треба акцентувати увагу на тому, що рання діагностика стану та рівня психомоторного розвитку дитини допомагає сформуванню адекватної програми для її реабілітації та адаптації до зовнішнього середовища. Успішність реалізації реабілітаційної програми багато в чому залежить від співпраці спеціалістів різних напрямків: лікарів, педагогів, психологів. Саме завдяки такій співпраці можливе запровадження комплексного підходу до виховування немовлят з порушеннями нервової системи.

## Розділ 9

# Аналіз і узагальнення результатів досліджень

Актуальність теми полягає передусім у тому, що асфіксія у новонароджених упродовж останніх років займає вагоме місце в структурі захворюваності та смертності немовлят. Тому дуже важливими є дослідження з питань ранньої діагностики гіпоксичних ушкоджень ЦНС, розроблення стандартів лікування цієї патології та профілактики можливих ускладнень.

Для розкриття ролі порушень клітинного енергообміну в генезі гіпоксичних уражень мозку після перенесеної гіпоксії та суттєвих змін в органах загального призначення – мітохондріях ми вирішили провести експериментальні дослідження, спрямовані на вивчення енергообміну і способів активації енергетичних та репаративних процесів у ЦНС шляхом аналізу морфофункціональних змін у нейронах шурів та регуляцію апоптозу в умовах гіпоксії. Тому нашу увагу привернули такі два препарати: Ліпін® (з ліпосомною дією) та Цереброкурин® (з нейропротекторною дією).

У ході гістологічного дослідження стовбура мозку інтактних тварин нами було виявлено незмінну структуру судин із збереженням епітеліального вистелення. У тварин з помірною і тяжкою гіпоксією спостерігався перивентрикулярний та перицелюлярний набряк тканин стовбура мозку. Крім того, у тварин, які зазнали впливу тяжкої гіпоксії, було виявлено різні фази апоптозу й апонекрозу та спонгіозні вогнища. При тяжкій гіпоксії в тканинах стовбура мозку тварин із експериментальних груп спостерігалися вогнища некрозу, тоді як у щурів із помірною гіпоксією ці явища не були зафіксовані.

У тварин з помірною гіпоксією, які отримували Ліпін®, порівняно зі щуренятами, які перенесли помірну та тяжку гіпоксію, ми спостерігали менший набряк нейронів у стовбурі мозку та нерівномірне

покращення їх структури. Водночас у тварин з тяжкою гіпоксією, які отримували Ліпін<sup>®</sup>, перивентрикулярний набряк залишався і фіксувалося повнокров'я судин, тобто значного ефекту від дії препарату нами не було отримано.

У щуренят, які перенесли помірну гіпоксію та отримували Цереброкурин<sup>®</sup>, морфологічне дослідження показало відсутність набряку аксонів та значно менший перицелюлярний набряк порівняно з тваринами, які зазнали впливу помірної гіпоксії та не отримували цей препарат. Також у піддослідних тварин з помірною гіпоксією, які отримували Цереброкурин<sup>®</sup> покращився стан нейронів за рахунок зниження набряку клітин. У тварин з тяжкою гіпоксією, які отримували Цереброкурин<sup>®</sup>, спостерігався виражений спонгіозний набряк нейроцитів. Тобто введення Цереброкуруину<sup>®</sup> при тяжкій гіпоксії не сприяло покращенню стану астроцитів стовбура головного мозку тварин.

У тварин, які зазнали впливу помірної гіпоксії та отримували комбінацію Ліпін<sup>®</sup> і Цереброкурин<sup>®</sup>, було констатовано відсутність периваскулярного набряку та дистрофічних змін на тлі непорушеної архітекτονіки тканини стовбура головного мозку і відсутність вогнищ некрозу. Отриманий результат може свідчити про відновлення структури нейроцитів та нейроглії стовбура мозку щуренят, які отримували вказані препарати.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що у нейроцитах щуренят за умов застосування експериментальної моделі гіпоксії найвищий рівень експресії гена Bcl-2 та найнижчий рівень експресії гена CD95 APO-1/Fas у тварин, які зазнали впливу тяжкої гіпоксії. Введення Ліпіну<sup>®</sup> тваринам з помірною гіпоксією приводить до вирівнювання активності експресії індуктора апоптозу CD95 APO-1/Fas та інгібітора Bcl-2 і їх наближення до таких показників у інтактних тварин. При застосуванні Ліпіну<sup>®</sup> у тварин із тяжкою гіпоксією спостерігається висока активність експресії інгібітора апоптозу Bcl-2 та низька активність експресії індуктора апоптозу CD95 APO-1/Fas. Ці дані можуть бути доказом того, що при помірній гіпоксії у щурів Ліпін<sup>®</sup> здійснює позитивний вплив на перебіг процесів апоптозу, а при тяжкій гіпоксії не має такого впливу.

Треба зазначити, що рівень експресії CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 при застосуванні Цереброкуруину<sup>®</sup> наближався до рівня експресії вищеназваних генів у інтактних тварин, які не зазнали впливу помірної гіпоксії ( $p > 0,05$ ). На нашу думку, отримані результати дають підставу припустити, що Цереброкуруин<sup>®</sup> оптимізує процеси апопто-

зу в нейронах стовбура мозку тварин, які зазнали впливу помірної гіпоксії. У тварин із тяжкою гіпоксією введення Цереброкуруину® не змінює співвідношення активності експресії генів різноспрямованої дії. Таким чином, можна припустити, що Цереброкуруин® у суттєво не впливає на процеси апоптозу у нейронах стовбура мозку щуренят із тяжкою гіпоксією, тому що в них переважають незворотні структурні зміни.

Введення і Ліпіну®, і Цереброкуруину® щурам із помірною гіпоксією сприяє зменшенню патологічних змін у структурах стовбура мозку й наближенню рівня експресії генів CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 і їх співвідношення до рівня у інтактних тварин, що свідчить про нормалізацію процесів апоптозу у нейронах стовбура мозку. Однак імуногістохімічним аналізом виявлено суттєве посилення експресії гена Bcl-2 і послаблення експресії гена CD95 APO-1/Fas у щуренят, які зазнали впливу тяжкої гіпоксії. Отриманий результат, на нашу думку, може свідчити про те, що ці препарати суттєво не впливають на патологічні процеси у структурах стовбура мозку щурів при тяжкій гіпоксії.

З метою вивчення активації енергетичних та репаративних процесів у нервовій тканині при гіпоксичних ураженнях тяжкого ступеня було проведено експериментальні дослідження, спрямовані на визначення морфологічних змін мітохондрій у нейронах щурів, підданих впливу гіпоксії. У щуренят з помірною та тяжкою гіпоксією збільшувався діаметр мітохондрій, що могло бути обумовлено двома основними причинами: набуханням органел та змінами їх енергетичного стану. Органели можуть набухати внаслідок змін у проникливості мітохондріальних мембран та в процесах енергетичного метаболізму, а саме активації синтезу АТФ чи гліколізу. У тварин, які перенесли помірну гіпоксію, максимальне збільшення діаметра мітохондрій становило 70%, що можна трактувати як один із показників переходу органел у енергетично нездоровий стан. У щуренят з тяжкою гіпоксією досліджуваний параметр змінювався більше ніж у два рази. Такі зміни прийнято вважати незворотним набуханням, тісно пов'язаним із розрушенням мітохондрій, тим більше що при цьому різко збільшувався діаметр паралельно з вакуолізацією та деструкцією.

Також було виявлено зміни сумарної поверхні мітохондрій, які мали різноспрямований характер, зокрема, у тварин, що зазнали впливу помірної гіпоксії, цей показник був значно більшим, ніж у інтактних тварин ( $4,8 \pm 0,5 \text{ мкм}^2$  проти  $3,9 \pm 0,3 \text{ мкм}^2$ ,  $p < 0,05$ ), тоді як у

тварин з тяжкою гіпоксією – значно меншим ( $p < 0,05$ ). У тварин з помірною гіпоксією співвідношення кількості мітохондрій, їх діаметрів та сумарної поверхні більш оптимальне – нами було зафіксовано помірне зростання діаметрів за практично стабільної кількості. Зменшення сумарної поверхні мітохондрій в одиниці об'єму у щуренят, які перенесли тяжку гіпоксію, можна розглядати як результат більш тяжких та незворотних змін у структурі мітохондріального апарату нейронів і, відповідно, порушення енергетичного метаболізму.

Проведене дослідження показало, що під впливом гіпоксії у тварин відбувається мозаїчне руйнування мієліну, яке найбільш виражене при тяжкій гіпоксії і викликає деструкцію з елементами набряку. У ході електронномікроскопічних досліджень було виявлено структурний дистрес мітохондрій у клітинах мозку щуренят, які зазнали впливу тяжкої гіпоксії, на тлі практичної відсутності юних форм мітохондрій спостерігалися усі стадії їх розрушення – від набряку до повного розчинення, чим підтверджується незворотність саме структурних змін досліджуваних органел.

Експериментальне дослідження було спрямоване на вивчення та корекцію енергообміну шляхом аналізу морфофункціональних змін нейронів у щурів в умовах гіпоксії при застосуванні Ліпіну<sup>®</sup>, Цереброкуруину<sup>®</sup> та їх поєднання. У тварин, які зазнали впливу помірної гіпоксії, при застосуванні Ліпіну<sup>®</sup> з Цереброкуруином<sup>®</sup> спостерігається найкраща коригуюча дія щодо нормалізації мітохондріального апарату, зокрема кількості мітохондрій, яка становила  $23,3 \pm 1,7$  од/мкм<sup>2</sup> проти  $13,6 \pm 0,8$  од/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Що стосується кількості ушкоджених мітохондрій, то найбільш виражений ефект було отримано у тварин з тяжкою гіпоксії, яким вводили Цереброкуруин<sup>®</sup>. Ймовірно, що цей препарат посприяв зменшенню кількості ушкоджених мітохондрій – з 17% до 4,2% ( $p < 0,05$ ). Але найменшу кількість ушкоджених мітохондрій було зафіксовано у щурів, які зазнали впливу помірної гіпоксії та отримували Ліпін<sup>®</sup> з Цереброкуруином<sup>®</sup>, відповідно, 2,8% проти 6,4% у щурів, яким не вводили зазначених препаратів ( $p < 0,05$ ). На нашу думку, такі результати можна пояснити тим, що при тяжкій гіпоксії глибокі порушення мікроциркуляції та перфузії головного мозку призводять до погіршення кисневого забезпечення мозкової тканини, що, у свою чергу, негативно впливає на стан мітохондріального апарату клітин. Такі негативні зміни деякою мірою нормалізує Цереброкуруин<sup>®</sup>. При помірній гіпоксії циркуляторні зміни виражені значно менше, тому більш вагому роль у підтримці функціонального стану мозкової

тканини відігравали особливості обмінних процесів, на які саме і впливає модулятор енергетичного метаболізму – Ліпін®.

Результати нашого дослідження показали, що застосування Цереброкуруину® (ймовірно, сприяє відновленню «конверса мітохондрій» – від юних форм до деструкції старих органел. Так, при лікуванні тяжкої гіпоксії із застосуванням Цереброкуруину® діаметр мітохондрій зменшився з  $0,41 \pm 0,02$  мкм до  $0,22 \pm 0,05$  мкм ( $p < 0,05$ ) і наблизився до показників у інтактних тварин  $0,20 \pm 0,02$  мкм ( $p > 0,05$ ). При застосуванні Ліпіну® зберігався збільшений діаметр мітохондрій у щурів, які зазнали впливу помірної чи тяжкої гіпоксії ( $p < 0,05$ ). Сумарна площа мітохондрій в одиниці об'єму тканини в групах тварин, що зазнали впливу тяжкої та помірної гіпоксії та отримували Цереброкуруин® або Цереброкуруин® у поєднанні з Ліпіном®, була більшою (відповідно:  $4,6 \pm 0,3$  Sitot, мкм<sup>2</sup>;  $6,4 \pm 0,8$  Sitot, мкм<sup>2</sup> та  $5,2 \pm 0,4$  Sitot, мкм<sup>2</sup>) порівняно з тваринами, які також зазнали гіпоксичного впливу, але не отримували цих препаратів ( $p < 0,05$ ). На нашу думку, це обумовлено наявністю значно більшої кількості дрібних мітохондрій, що призводить до збільшення їх площі в одиниці об'єму тканини.

Такі зміни можуть сприяти покращенню енергетичних процесів у досліджуваних тканинах.

Треба зауважити, що застосування Ліпіну® протягом всіх серій дослідження супроводжувалось посиленням напрацюванням мієліну та нормалізацією ультраструктури ендотелію капілярів у разі її пошкодження. На нашу думку, ці дослідження дуже актуальні з точки зору профілактики розвитку судомного синдрому у немовлят і, відповідно, покращення їх нервово-психічного розвитку, зважаючи на роль демієлінізації нервових волокон у виникненні судом.

У ході експериментальних досліджень нами було виявлено структурний дистрес мітохондрій при тяжкій гіпоксії у тварин за майже повної відсутності юних форм мітохондрій. Такі зміни є зазвичай незворотними, тому ми звертаємо увагу на крайню необхідність впливу саме на ранніх етапах відновлювального періоду з метою поновлення конверса мітохондрій і, відповідно, нормалізації енергообміну нейронів мозку.

Результати дослідження продемонстрували, що застосування Ліпіну® у всіх серіях дослідження супроводжується стабілізацією та ущільненням цитоплазматичних і мітохондріальних мембран; появою мітохондрій з везикулярними кристами, що свідчить про посилення їх синтезуючої активності; посиленням напрацюванням мієліну; нормалізацією ультраструктури ендотелію капілярів у разі її пошкодження.

Аналіз отриманих результатів дає змогу зробити висновки про те, що введення Цереброкуруину® щуренятам, які зазнали впливу тяжкої хронічної гіпоксії, має такі наслідки:

- суттєве (але не надмірне) збільшення діаметра мітохондрій, суттєве збільшення їх площі в одиниці об'єму в нейронах стовбура мозку, зменшення відсотка пошкоджених мітохондрій у цих структурах та наближення досліджуваних показників до тих, які було зафіксовано у тварин інтактної групи;
- збільшення кількості мітохондрій у даних клітинах порівняно з інтактними тваринами;
- відновлення мієлінових оболонок.

Введенням піддослідним тваринам з помірною гіпоксією Ліпіну® та Цереброкуруину® забезпечується найефективніша коригуюча дія щодо нормалізації функції мітохондріального апарату.

Дані епідеміологічного та експериментальних досліджень обумовили подальші клінічні дослідження, метою яких було визначити патологічні зміни на генетичному, молекулярному, клітинному та метаболічному рівнях у дітей, які перенесли асфіксію. З цією метою було обстежено 200 доношених новонароджених (гестаційний вік – 37–41 тиждень) з помірною та тяжкою асфіксією відповідно до критеріїв відбору дітей у групи. Розподіляли немовлят у групи відповідно до тяжкості асфіксії в кінці третьої доби життя після оцінювання клінічних та параклінічних критеріїв згідно з діючим наказом № 312 МОЗ України та за МКХ-10 [456, 492].

До першої групи спостереження увійшло 70 немовлят, які в ранньому неонатальному періоді вважались здоровими (ніяких клінічних чи функціональних розладів у них не було виявлено). До другої – 145 новонароджених з помірною асфіксією, до третьої – 55 новонароджених з тяжкою асфіксією.

Аналіз перинатального анамнезу з розрахунком КСШ показав, що токсикоз (КСШ 0,62), анемія (КСШ 0,99), фетоплацентарна недостатність (КСШ 0,59), багатоводдя (КСШ 0,36) та кольпіт (КСШ 1,05) у матері під час вагітності не впливають на розвиток асфіксії у дитини. Слабкість пологової діяльності (КСШ 1,05), кесарів розтин (КСШ 1,05), накладання щипців (КСШ 0,57), передчасне вилиття навколоплідних вод – КСШ 0,85 (95% ДІ 0,75 : 0,95,  $p < 0,05$ ), обвивання ший дитини пуповиною – КСШ 0,92 (95% ДІ 0,81 : 1,03,  $p > 0,05$ ), пре-еклампсія – КСШ 0,62 (95% ДІ 0,55 : 0,69,  $p < 0,05$ ) також не впливають на розвиток асфіксії у дитини. Тоді як загроза переривання вагітності (КСШ 1,4), перші пологи у матері (КСШ 1,34), стимуляція по-



логової діяльності (КСШ 3,19), відшарування плаценти (КСШ 6,72) суттєво підвищують ризики виникнення асфіксії при народженні. Менше 3 балів за шкалою Апгар на першій хвилині – КСШ 2,11 (95% ДІ 1,86 : 2,36,  $p < 0,05$ ), вага новонародженого понад 4 кг – КСШ 1,66 (95% ДІ 1,46 : 1,86,  $p < 0,05$ ), проведення ШВЛ у ранній неонатальний період – КСШ 1,5 (95% ДІ 1,32 : 1,68,  $p < 0,05$ ) підвищують ризики порушення ЦНС, а синдром пригнічення – КСШ 0,27 (95% ДІ 0,24 : 0,30,  $p < 0,05$ ) та судоми – КСШ 0,55 (95% ДІ 0,48 : 0,62,  $p < 0,05$ ) не мають суттєвого впливу на подальший розвиток дитини.

З урахуванням результатів проведених нами експериментальних та клінічних досліджень, ми розробили оновлену схему патогенезу асфіксії з позиції мітохондріального дистресу, апоптозу та визначення генетичної детермінанти. З цією метою у дослідних групах було досліджено: а) ступінь енергетичних дисфункцій; б) метаболізм ОА за сумарною кількістю аніонів  $\text{NO}_2^-$  та  $\text{NO}_3^-$ ; в) ступінь порушення проникливості мембран нейроцитів за рівнем НСЕ та КФК-ВВ; г) ступінь активації про- та протизапальних цитокинів IL-1 $\beta$  і IL-6; д) роль генетичної детермінанти у розвитку постасфіктичних порушень ЦНС шляхом дослідження алельного поліморфізму генів *GSTT4* та *GSTM1*.

Дослідження показало, що у новонароджених з помірною асфіксією енергетичний дистрес має компенсаторний характер, а у дітей з тяжкою асфіксією – декомпенсаторний характер. Це підтверджується значно вищим рівнем ЛДГ у дітей з помірною асфіксією, ніж у здорових немовлят як на першу добу життя (769,4 Од/л проти 211,35 Од/л,  $p < 0,05$ ), так і на третю добу (658,0 Од/л проти 187,75 Од/л,  $p < 0,05$ ). Крім того, у зазначеній категорії дітей виявлено суттєве переважання лімфоцитів із гранулами високої активності (371,33 гранул) над гранулами з помірною активністю (166,5 гранул,  $p < 0,05$ ) та низькою активністю (163,75 гранул,  $p < 0,05$ ) на першу добу життя і зберігання такого співвідношення кількості гранул різної активності на шосту добу життя. Саме такий розподіл лімфоцитів за кількістю гранул низької, помірної та високої активності притаманний і здоровим дітям.

Про виснаження компенсаторно-приспосувальних механізмів енергозабезпечення клітин у дітей із тяжкою асфіксією свідчить значно нижчий рівень ЛДГ, ніж у дітей з помірною асфіксією на першу добу життя (353,33 Од/л проти 769,4 Од/л,  $p < 0,05$ ) та на третю добу (769,4 Од/л проти 658,0 Од/л,  $p < 0,05$ ). Також дослідженням виявлено відсутність суттєвої різниці в кількості клітин із низькою (150,0 гранул), помірною (134,2 гранул) та високою активністю

(289,4 гранул) ( $p > 0,05$ ) у новонароджених з тяжкою асфіксією на першу добу життя та повну відсутність гранул з високою та середньою активністю на шосту добу. На нашу думку, депресія СДГ при тяжкій асфіксії сприяє подальшій неадекватній реакції лімфоцитів на будь-яку зовнішню дію та підкреслює глибину і тяжкість метаболічних розладів.

Таким чином, ми вважаємо, що мітохондріальний дистрес, який спостерігається у дітей з тяжкою асфіксією, призводить до тяжкого порушення енергозабезпечення клітин.

Дослідження сумарної екскреції нітратів та нітритів у здорових немовлят показало низький рівень ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) відразу після народження з істотним збільшенням цього показника на третю добу життя (відповідно, 16,08 та 74,18 мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) і зниженням на шосту (відповідно, 74,18 та 33,70 мкмоль/л,  $p < 0,05$ ). Зважаючи на роль ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) в регулюванні мікроциркуляції, високу активність продукування ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) на третю добу треба розглядати як необхідну умову для нормальної адаптації новонародженого в період суттєвої перебудови гемодинаміки та глибоких метаболічних змін на рівні тканин і органів. У разі тривалої гіпоксії спочатку фіксується значна активація продукування ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ), що відіграє захисну роль, а потім – виснаження цього процесу. Саме про виснаження ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ), на нашу думку, свідчить відсутність суттєвого збільшення цього показника у немовлят із тяжкою асфіксією на третю добу життя порівняно з першою. У новонароджених із помірною асфіксією показник ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) на третю добу суттєво зростає, але є набагато нижчим, ніж у здорових немовлят ( $p < 0,05$ ). На шосту добу у новонароджених із помірною асфіксією ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) залишається на тому самому рівні ( $p > 0,05$ ), а у немовлят із тяжкою асфіксією суттєво збільшується ( $p < 0,05$ ), тоді як у здорових немовлят цей показник помітно знижується ( $p < 0,05$ ). Зростання рівня ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) у немовлят із тяжкою асфіксією на шосту добу свідчить про глибину ендотеліальної дисфункції. Те, що в новонароджених із тяжкою асфіксією продукування ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) на третю добу залишається без змін, а на шосту зростає, на нашу думку, призводить до значної гемодинамічної перебудови, ступенем якої визначається характер та швидкість постнатальної адаптації при зазначеному патологічному стані.

Надмірне утворення метаболітів ОА та неконтрольоване генерування активних форм кисню створюють передумови для ушкодження білків і клітинних мембран та розрушення нервових клітин. Таким чином, можна припустити, що енергодефіцит у поєднанні з ен-

дотеліальною дисфункцією може бути пусковим механізмом каскаду метаболічних змін, які призводять спочатку до підвищення проникливості клітинних мембран, а потім і до загибелі клітин шляхом некрозу або апоптозу.

Проведене дослідження продемонструвало відсутність істотної різниці у показниках рівня НСЕ як у здорових дітей, так і в дітей з помірною або тяжкою асфіксією відразу після народження, що, ймовірно, свідчить про те, що в першу добу адаптація до зовнішнього середовища відбувається з однаковим навантаженням, як у здорових дітей, так і з асфіксією.

У динаміці (на третю добу від народження) неонатального періоду у здорових дітей рівень НСЕ порівняно з першою добою істотно знизився і становив, відповідно, 37,31 нг/мл проти 48,11 нг/мл ( $p < 0,05$ ). У дітей, які перенесли помірну асфіксію, цей показник залишається таким самим, як і в першу добу, відповідно, 54,62 нг/мл проти 50,51 нг/мл ( $p > 0,05$ ), але є вищим, ніж у здорових немовлят на третю добу ( $p < 0,05$ ). У новонароджених із тяжкою асфіксією рівень НСЕ на третю добу суттєво не підвищився порівняно з першою добою – відповідно, 65,09 нг/мл проти 51,94 нг/мл ( $p > 0,05$ ), і був значно вищим, ніж у здорових дітей, – відповідно, 65,09 нг/мл проти 37,31 нг/мл ( $p < 0,05$ ). Згідно з отриманими даними, підвищення рівня НСЕ на третю добу життя дає підстави припустити, що саме в цей період відбуваються органічні зміни в клітинах нейронів, обумовлені перенесеною асфіксією.

Внаслідок пошкодження мембран мозкових клітин та порушення гематоенцефалічного бар'єру стає можливим проникнення в сироватку крові КФК-ВВ. Результати дослідження показали, що вже на першу добу рівень КФК-ВВ у новонароджених з помірною асфіксією (66,01 Од/л) та тяжкою асфіксією (72,0 Од/л) значно вищий, ніж у здорових дітей (43,32 Од/л,  $p < 0,05$ ).

На третю добу у здорових новонароджених КФК-ВВ залишався на тому самому рівні (32,37 Од/л,  $p > 0,05$ ), у немовлят із помірною асфіксією знизився майже вдвічі (26,09 Од/л проти 66,01 Од/л,  $p < 0,05$ ) й досяг рівня здорових дітей (26,09 Од/л та 32,37 Од/л,  $p > 0,05$ ), а в немовлят із тяжкою асфіксією залишався високим і значно вищим, ніж у здорових новонароджених та дітей із помірною асфіксією (відповідно: 54,28 Од/л проти 32,37 Од/л та 26,09 Од/л,  $p < 0,05$ ).

Відомо, що гіпоксія та ішемія спричиняють декомпенсований оксидантний стрес, який запускає цілу низку метаболічних реакцій і прискорює синтез цитокінів IL-1 $\beta$  та IL-6.

Визначення вмісту цитокінів показало, що у дітей з помірною асфіксією в першу добу життя рівень ІЛ-1 $\beta$  суттєво не відрізнявся від цього показника у здорових немовлят ( $p > 0,05$ ). У немовлят із тяжкою асфіксією він був значно вищим, ніж у немовлят І та ІІ груп ( $p < 0,05$ ).

У динаміці раннього неонатального періоду (на шосту добу від народження) у здорових дітей ІЛ-1 $\beta$  порівняно з першою добою залишився на тому самому рівні й становив 1,0 пг/мл ( $p > 0,05$ ). У дітей, які перенесли помірну асфіксію, рівень ІЛ-1 $\beta$  суттєво зріс – 1,83 пг/мл ( $p < 0,05$ ) – і був значно вищим, ніж у здорових немовлят на шосту добу ( $p < 0,05$ ). У новонароджених, які перенесли тяжку асфіксію, рівень ІЛ-1 $\beta$  на шосту добу збільшився вдвічі й становив 5,46 пг/мл, ( $p < 0,05$ ). У немовлят із тяжкою асфіксією на шосту добу цей показник був значно вищим, ніж у немовлят із помірною асфіксією ( $p < 0,05$ ) та здорових немовлят ( $p < 0,05$ ). Згідно з отриманими даними, підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  на шосту добу життя дає підстави припустити, що саме в цей період відбуваються органічні зміни в клітинах нейрокитів, обумовлені перенесеною асфіксією, тому що саме ІЛ-1 $\beta$  діє в мозку як медіатор захисної реакції організму дитини на гіпоксію та викликає набряк мозку.

У першу добу рівень ІЛ-6 у немовлят з помірною асфіксією був значно вищим, ніж у здорових дітей. А в новонароджених, які перенесли тяжку асфіксію, на першу добу життя цей показник був набагато нижчим, ніж у немовлят, які перенесли помірну асфіксію і становив, відповідно, 22,87 (95% ДІ 18,75 : 26,99) пг/мл проти 38,95 (95% ДІ 35,52 : 42,37) пг/мл ( $p < 0,05$ ).

На шосту добу у здорових новонароджених рівень ІЛ-6 істотно знизився і становив 3,86 (95% ДІ 2,95 – 4,76) пг/мл ( $p < 0,05$ ). У немовлят із помірною асфіксією результати виявилися схожі, тобто рівень ІЛ-6 знижується майже вдвічі й становить 19,41 (95% ДІ 17,57 – 21,25) пг/мл ( $p < 0,05$ ), але на шосту добу залишається значно вищим, ніж у здорових немовлят ( $p < 0,05$ ). У дітей, які перенесли тяжку асфіксію, ІЛ-6 залишається на тому самому рівні – 18,52 (95% ДІ 16,37 – 20,68) пг/мл ( $p < 0,05$ ) і значно перевищує цей показник у здорових немовлят.

Ураховуючи, що в новонароджених дітей з асфіксією в результаті гіпоксії відбувається енергетичний дисметаболізм, дослідження поліморфізму генів GSTT1, GSTM1, які кодують систему прооксидантно-антиоксидантного захисту, є прогностично важливим. Проведене дослідження продемонструвало, що у здорових новонароджених деле-

ційний поліморфізму гена GSTT1«-» було виявлено в  $20,0 \pm 6,32\%$  дітей, а в новонароджених із тяжкою асфіксією – значно частіше, у  $65,0 \pm 10,67\%$  ( $p < 0,05$ ) дітей. Істотної різниці у частоті зміни поліморфних варіантів гена GSTT1«-» у здорових новонароджених та дітей з помірною асфіксією не виявлено.

Аналізом частоти поліморфних варіантів генів GSTM1«-» у здорових новонароджених та дітей з помірною й тяжкою асфіксією істотної різниці теж не виявлено (відповідно:  $47,5 \pm 7,9\%$ ,  $50,0 \pm 7,07\%$  та  $45,0 \pm 7,04\%$ ,  $p > 0,05$ ).

З урахуванням того, що поєднання нефункціонального алеля гена GSTT1 та нефункціонального алеля гена GSTM1 пов'язане з підвищенням ризику різних захворювань та патологічних станів, було досліджено частоту внеску генетичної детермінанти цих поєднань у новонароджених груп, за якими велося спостереження. Серед здорових новонароджених поєднання алельних генів GSTT1«-» та GSTM1«-» виявлено в  $10,0 \pm 4,74\%$  випадків, серед дітей із тяжкою асфіксією – в  $14,0 \pm 4,91\%$  випадків, серед дітей із тяжкою асфіксією – в  $35\% \pm 10,67\%$  випадків, що значно більше, ніж у здорових дітей ( $p < 0,05$ ). Аналіз частоти поєднання генів GSTT1«+»/ GSTM1«-» та GSTT1«-»/ GSTM1«+» не виявив суттєвих відмінностей між здоровими дітьми та дітьми із помірною або тяжкою асфіксією.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що наявність визначеного нами делеційного поліморфізму гена GSTT1, а також поєднання GSTT1«-»/ GSTM1«-» є фактором, який обумовлює розвиток тяжкої асфіксії у дітей, на нашу думку – через порушення прооксидантного та антиоксидантного балансу.

Треба звернути увагу на отримані результати щодо частоти делеційного поліморфізму гена GSTT1«-» серед здорових новонароджених і зробити акцент на тому, що саме фізіологічне ведення пологів, правильний вибір тактики родів у разі народження дітей з делеційним геном GSTT1«-» зможуть суттєво зменшити частоту тяжкої асфіксії та глибину неврологічних ускладнень. Зважаючи на отримані дані щодо наявності значно більшої частоти алельного поліморфізму гена GSTT1«-» у дітей із тяжкою асфіксією, ми проаналізували кореляційні взаємозв'язки між делецією зазначеного гена та вмістом ферментів і білків у дітей із груп спостереження.

Кореляційний аналіз показав, що існує помірний зворотний взаємозв'язок між делецією гена GSTT1 та вмістом HSE у новонароджених дітей на першу добу життя ( $r = - 0,34$ ) та вмістом KFK-BB на третю добу ( $r = - 0,51$ ). З огляду на те, що саме ці речовини є маркера-

ми підвищення проникливості клітинних мембран, можна вважати, що цей ген задіяний у кодуванні ферментів, які підвищують стабільність мембран при дії різноманітних екзо- та ендогенних чинників, а в нашому дослідженні – при дії гіпоксії. На шосту добу життя новонароджених з гіпоксією спостерігається достовірний помірний зворотний зв'язок між делецією гена *GSTM1* та рівнем IL-1 $\beta$  ( $r = -0,47$ ). Також підтверджено вірогідність існування прямого зв'язку між делецією зазначеного гена та показником активності лімфоцитів на шосту добу життя ( $r = 0,45$ ). Тому можна вважати, що делеція зазначеного гена призводить до енергодефіциту клітин упродовж усього раннього неонатального періоду.

Результатами дослідження, що стосуються гена *GSTM1*, виявлено достовірні зв'язки між делецією зазначеного гена та індексом секреторної активності лімфоцитів у першу добу життя дитини ( $r = 0,42$ ) та вмістом ОА на третю добу ( $r = -0,38$ ), тобто речовинами, які при гіпоксії, внаслідок значних внутрішньоклітинних метаболічних порушень, можуть виконувати роль вільних радикалів і також обумовлювати розрушення клітин.

Отримані результати вказують на необхідність подальшого вивчення впливу генетичних факторів на розвиток тяжкої асфіксії, зокрема, визначення ключових генів та генів-модифікаторів, що допоможе поглибити уявлення про молекулярні механізми розвитку цього патологічного процесу та розробити нові підходи до профілактики, лікування й прогнозування перебігу хвороби із оцінюванням тяжкості неврологічних розладів, які можуть виникати.

Проведені нами дослідження допомогли удосконалити та суттєво оновити існуючі уявлення щодо особливостей метаболізму клітин під дією гіпоксії і звернути увагу на вагому роль у цьому процесі генетичної детермінанти. Результати, отримані в ході експериментальних та клінічних досліджень, дали змогу науково обґрунтувати патогенез асфіксії з позиції мітохондріальної дисфункції із урахуванням генетичної детермінанти як одного з механізмів адаптації дитини до умов позаутробного життя. Крім уже вивчених ланок патогенезу, на наш погляд, було дуже важливим розкрити ряд патогенетичних аспектів асфіксії через механізми регулювання на генетичному, молекулярному, внутрішньоклітинному (метаболічному) рівнях та на рівні органів. На рисунку 9.1 представлено ієрархію каскаду порушень при гіпоксії з позиції можливого проявлення клінічних симптомів та наслідків гіпоксичного ураження ЦНС у дитини, яка перенесла асфіксією. Безперечно, цей каскад демонструє можливості коригуван-

ня або нівелювання порушень, спричинених гіпоксією. Тобто у дитини з делецією гена, який кодує синтез ферментів адаптивної дії при гіпоксії, дуже великий ризик розвитку тяжких неврологічних порушень внаслідок запуску усього багатоступеневого каскаду реакцій, які можуть мати щонайменше компенсаторно-захисний, а щонайбільше – руйнівний характер. Така ситуація ускладнюється відсутністю можливостей впливу на гени і, відповідно, коригування виявлених змін.

У розділі 6 зазначено, що делецію гена *GSTT1* та поєднання генів *GSTT1* і *GSTM1* значно частіше виявляли у дітей із тяжкою асфіксією, тим самим ми підкреслюємо роль генного поліморфізму в запуску та реалізації цілого ряду молекулярних і метаболічних реакцій, які надалі трансформуються в ураження органів і систем та обумовлюють тяжкість клінічних проявів.

Молекулярний механізм гіпоксичного ураження мозку ми розглядаємо з позиції активації ендотоксичності, яка відбувається двома шляхами: через посилення синтезу  $IL-1\beta$  та  $IL-6$ , що підтверджується нашими дослідженнями (розділ 6); через активацію N-метил D-аспартат (N-methyl D-aspartate [NMDA]) рецепторів, що призводить до надлишкового надходження кальцію внутрішньоклітинно та

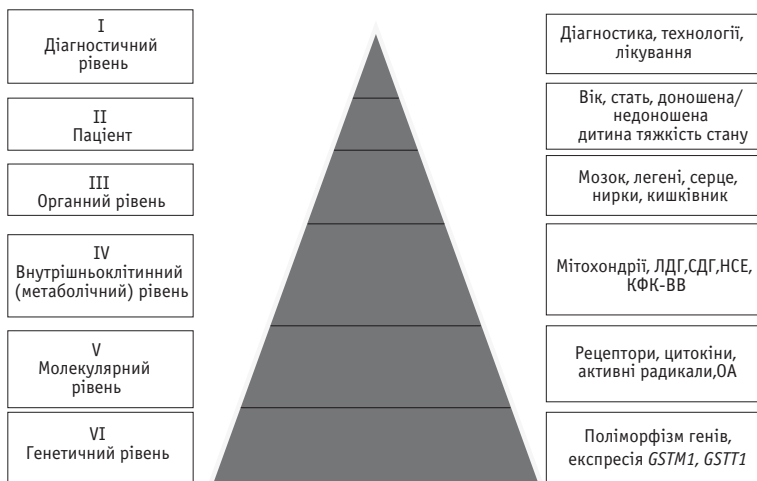


Рисунок 9.1. Концепція патогенезу асфіксії

вільнорадикального окислення. Підвищення рівня ОА, який визначали за сумарним рівнем ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) у новонароджених з тяжкою асфіксією впродовж усього раннього неонатального періоду, призводить до ендотеліальної дисфункції судин. Саме ОА, в свою чергу, сприяє активації мітохондріальних пор (mitochondrial permeability transistionpore [МРТР]), через які кальцій переходить в мітохондрію, змінюючи при цьому мітохондріальний трансмембранний потенціал. Втрата мітохондріального трансмембранного потенціалу має двоспрямовану дію: звільнення цитохрому-С, що в кінцевому результаті призводить до апоптозу клітин, та сповільнення оксидативної фосфорилляції, яка веде до мітохондріального набряку та некрозу клітин. Описані явища підтверджуються нашими експериментальними дослідженнями, в яких продемонстровано збільшення діаметра мітохондрій у нейронах тварин, підданих впливу гіпоксії, яке обумовлене, на нашу думку, саме набуханням та набряком органел і зміною їх енергетичного стану.

Молекулярні порушення, як показало дослідження, дуже тісно пов'язані з метаболічними та клітинними розладами при гіпоксії. Так, сповільнення мітохондріальної оксидативної фосфорилляції веде до послаблення синтезу АТФ та гліколізу, що, у свою чергу, призводить до прогресуючих втрат вмісту глікогену та послаблення синтезу білків. Але, на нашу думку, послаблення синтезу АТФ відбувається у новонароджених тільки при тяжкій асфіксії, тоді як при помірній синтез АТФ посилюється, що підтверджено нашими дослідженнями (розділ 5), якими доведено збільшення активності ЛДГ та СДГ у дітей при помірній асфіксії та зменшення – при тяжкій.

Акумуляція лактату та збільшення вмісту неорганічного фосфату, які утворюються при гідролізі АТФ, знижують інтрацелюлярний та екстрацелюлярний рН, при цьому запускається цілий комплекс метаболічних порушень і змінюється деполяризація мембрани. Цей енергетичний колапс змінює функцію мембранних іонних насосів, внаслідок чого збільшується вміст внутрішньоклітинного натрію та кальцію, інтрацелюлярний надлишок води і зменшується – внутрішньоклітинного калію. Інтрацелюлярний надлишок води призводить до набряку цитоплазми та органел, таких як мітохондрія та ендоплазматичний ретикулум, погіршуючи надалі мітохондріальну оксидативну фосфорилляцію та синтез білка. Надлишок кальцію в цитоплазмі активує ензими (протеази, фосфоліпази, АТФази), спричиняє розрив лізосомальних мембран і веде до звільнення інших кислотних гідролаз. Лізосомальні ферменти переварюють білки, по-



рушуючи при цьому цитоархітектоніку, ядро та плазмові мембрани. Після розриву клітинних мембран білки та ензими, такі як КФК-ВВ та НСЕ, виходять в екстрацелюлярний простір.

Таким чином, саме порушення енергозабезпечення нейрональної клітини через мітохондріальний дистрес, як представлено на рисунку 9.2, приводить до таких ефектів:

- запуску генетично запрограмованого розрушення клітин (нейрона) – апоптозу;
- мітохондріального набряку;
- активації оксиду азоту в ендотеліальних клітинах астроцитів нейронів;
- підвищення проникливості капілярних мембран, і як наслідок – виходу ранніх маркерів ураження та розрушення нейронів – НСЕ та КФК-ВВ через гематоенцефалічний бар'єр у кров'яне русло;
- активації цитокінів – ІЛ-1 $\beta$ , та ІЛ-6, що посилює апоптоз клітин та викликає виражений гіпотензивний ефект.

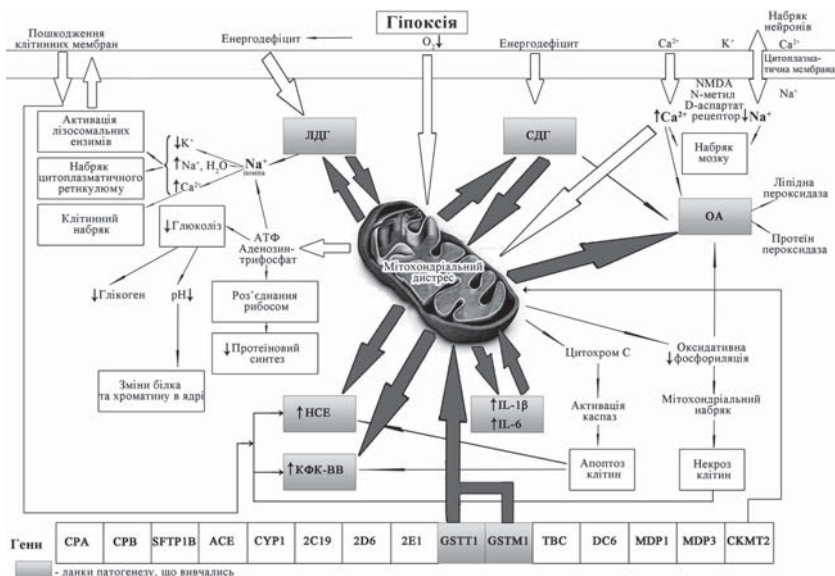


Рисунок 9.2. Патогенез перинатальної асфіксії з позиції мітохондріального дистресу

Не менш вагомим патогенетичним механізмом ураження ЦНС є зв'язок делеційного поліморфізму генів GSTT1«-» та GSTM1«-», який виражається через розвиток тяжкої асфіксії. Роль генетичної детермінанти у розвитку мультифакторіальних захворювань та патологічних станів зумовлена поєднанням нефункціональних алелів зазначених генів або нефункціонального алеля гена GSTM1«-».

Перинатальні ураження ЦНС найчастіше мають дифузний характер, при цьому реакції ЦНС новонароджених на різні патогенні чинники проявляються у неспецифічних неврологічних синдромах. Для визначення масштабу і глибини гіпоксичного впливу на ЦНС на ранніх етапах відновлювального періоду новонароджених, які перенесли асфіксію, нами було застосовано методику оцінювання неврологічного статусу з використанням ШНПМ до немовлят, які отримували інтенсивну терапію, що дало змогу кількісно оцінити динамічні та якісні зміни в стані немовляти та нівелювати суб'єктивний фактор при обстеженні дитини різними лікарями.

Огляд новонароджених груп спостереження за складовими ШНПМ, проводився у першу і шосту добу життя та в місячному й трьохмісячному віці. За допомогою запропонованої шкали оцінювали: зивкання (3 критерії), зосередження (7 критеріїв), заспокоєння (1 критерій), реагування на огляд (7 критеріїв), регулювання функцій нервової системи та пристосування до змін навколишнього середовища (14 критеріїв), якість рухів (6 критеріїв), рефлексії (13 критеріїв), активний тонус (8 критеріїв), пасивний тонус (5 критеріїв), асиметрію (м'язового тонусу та рефлексів), гіпертонус, гіпотонус.

Як показав неврологічний моніторинг, згідно зі ШНПМ, в першу добу життя найбільш чутливими паттернами, що свідчать про тяжке ураження ЦНС, є такі: дослідження активного тонусу, який у дітей з помірною асфіксією становив 2,49 бали при 5,12 балах у немовлят із тяжкою асфіксією; реагування на огляд у новонароджених з помірною та тяжкою асфіксією становило відповідно 2,09 та 4,6 бала; якість рухів у немовлят, які перенесли помірну асфіксію, становила 1,76 бала, тоді як у новонароджених із тяжкою асфіксією – 4,12 бала. У немовлят, які перенесли тяжку асфіксію, найдовше зберігаються атипові реагування при огляді на шосту та тридцяту добу життя за такими паттернами: регулювання – 4,88 та 0,9 бала, зосередження – 3,08 та 1,2 бала і зивкання – 1,24 та 0,2 бала, тоді як у здорових новонароджених паттерни зивкання на шосту добу життя та зосередження на тридцяту добу були відсутні.

Аналіз неврологічного моніторингу за допомогою ШНПМ виявив 54,2% атипових реагувань у немовлят з тяжкою асфіксією в кінці першої доби життя, у немовлят з помірною асфіксією – 37,3% ( $p < 0,05$ ), у відносно здорових новонароджених – 7,3% ( $p < 0,05$ ). В кінці шостої доби відсоток атипових реагувань у немовлят з помірною асфіксією зменшується в півтора разу і становить 25,5%, а в немовлят з тяжкою асфіксією залишається на досить високому рівні й становить 39,2%. В кінці першого місяця життя у немовлят з тяжкою та помірною асфіксією кількість атипових реагувань (23,2% та 21,3%,  $p < 0,05$ ) була значно більшою порівняно зі здоровими дітьми, у яких цей показник був меншим майже вчетверо й становив 5,1%.

Дослідженням кореляційних зв'язків між паттернами ШНПМ та поліморфізмом генів *GSTM1* і *GSTM1* виявлено вірогідний зв'язок між делеційним поліморфізмом генів *GSTM1*, *GSTM1*, (*GSTM1*«-»/*GSTM1*«-») та окремими паттернами шкали, зокрема – ймовірний зворотний зв'язок між *GSTM1*«-»/*GSTM1*«-» та відсотком атипових реагувань дітей з асфіксією на ШНПМ в першу добу ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ) та на шосту добу ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,05$ ) після народження. В кінці першого місяця життя цей зв'язок послаблюється, але все-таки зберігається і становить  $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ . Якщо проаналізувати кореляційний зв'язок між делеційним поліморфізмом вищезазначених генів та окремими паттернами ШНПМ, то істотний зворотний зв'язок у першу добу виявлено з такими паттернами: регулювання функцій нервової системи та пристосування до змін навколишнього середовища ( $r = -0,69$ ,  $p < 0,05$ ), реагування на стрес ( $r = -0,69$ ,  $p < 0,05$ ), рефлексії ( $r = -0,66$ ,  $p < 0,05$ ), якості рухів ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,05$ ).

На шосту добу життя у новонароджених, які зазнали впливу гіпоксії, тісні кореляційні зв'язки зафіксовано між *GSTM1*«-»/*GSTM1*«-» та паттернами зосередження ( $r = -0,78$ ,  $p < 0,05$ ), регулювання функцій нервової системи та пристосування до змін навколишнього середовища ( $r = -0,77$ ,  $p < 0,05$ ), реагування на стрес ( $r = -0,72$ ,  $p < 0,05$ ) та рефлексії ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,05$ ). Треба зазначити, що нами також виявлено зворотний кореляційний зв'язок між *GSTM1*«-»/*GSTM1*«-» та паттерном реагування на огляд упродовж усього неонатального періоду.

Виявлені зв'язки є свідченням того, що функціональні алелі генів *GSTM1* та *GSTM1*, які кодують ферменти антиоксидантного захисту клітинного рівня, регулюють адаптацію ЦНС новонароджених до перинатальної гіпоксії. Відсутність одного з функціональних алелів не впливала на розвиток неврологічних відхилень у обстежених ново-

народжених. Водночас відсутність обох функціональних алелів – GSTT1 та GSTM1 (генотип GSTT1«-»/GSTM1«-») – мала вірогідний вплив на адаптивні зміни у неонатальному періоді та появу стійких неврологічних відхилень, що зберігалися протягом місяця.

Таким чином, погіршення клітинного антиоксидантного захисту через відсутність відповідних ізоферментів GST в перинатальний період має прогностичне значення, а генетичне тестування із виявленням делеційного поліморфізму може використовуватися для прогнозування розвитку уражень нервової системи в неонатальний період. З огляду на результати проведеного дослідження, ШНПМ можна вважати практичним інструментом для проведення моніторингу неврологічного стану дітей, які перенесли асфіксію, впродовж перших трьох місяців життя.

Кожна дитина, яка зазнала впливу гіпоксії, порізному реагує на неї, і у кожної можуть виникати неврологічні порушення різного ступеня тяжкості, тому актуальним є розроблення діагностичних тестів, які дали б змогу ідентифікувати захворювання на ранніх стадіях з метою проведення подальшої діагностики та призначення патогенетичного лікування. Дослідження показало наявність у обстежених дітей зв'язків між тяжкістю асфіксії та активністю СДГ, ЛДГ, ОА, а також рівнем НСЕ, КФК-ВВ, IL-1 $\beta$  та IL-6. З цією метою було використано методику визначення чутливості та специфічності, які є найбільш стабільними характеристиками у будь-якому діагностичному тесті й не залежать від розповсюдженості захворювання в групі спостереження.

Для аналізу взаємозв'язків між рівнем досліджуваних ферментів та білків і кількістю атипових реагувань дитини у першу та шосту добу життя ми розрахували КСП. Як показало дослідження, ймовірність отримання більше 25% атипових реагувань у першу добу життя при визначенні вмісту зазначених ферментів та білків є такою:

- КСП 2,1 (95% ДІ 1,72 : 2,48) при рівні ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) більше 18,20 ммоль/л;
- КСП 1,21 (95% ДІ 0,99 : 1,43) при рівні НСЕ більше 53,03 нг/л;
- КСП 5,87 (95% ДІ 4,82 : 6,92) при рівні ЛДГ більше 231 Од/л;
- КСП 1,0 (95% ДІ 0,72 : 1,28) при рівні КФК-ВВ більше 64,32 Од/л у першу добу;
- КСП 2,09 (95% ДІ 1,70 : 2,48) при рівні IL-1 $\beta$  більше 1,05 пг/мл;
- КСП 99 (95% ДІ 80,50 : 117,50) при рівні IL-6 більше 9,05 пг/мл;
- КСП 0,44 (95% ДІ 0,36 : 0,52) при рівні індексу активності більше 144,99%.

Дослідження також показало, що ймовірність отримання більше 20% атипових реагувань у шосту добу життя при визначенні у неї вмісту зазначених ферментів та білків є такою:

- КСШ 1,02(95% ДІ 0,84 : 1,20) при рівні ( $O_2^- + NO_3^-$ ) більше 18,20 ммоль/л у першу добу;
- КСШ 1,27 (95% ДІ 1,04 : 1,50) при рівні НСЕ більше 53,03 нг/л у першу добу та КСШ 2,65(95% ДІ 2,18 : 3,12) при рівні НСЕ більше 41,41нг/л на третю добу;
- КСШ 8 (95% ДІ 6,57 : 9,43) при рівні ЛДГ більше 231 Од/л у першу добу та КСШ 14,63 (95% ДІ 12,02 : 17,26 ) при рівні ЛДГ більше 213Од/л на третю добу;
- КСШ 1,6 (95% ДІ 1,16 : 2,04) при рівні КФК-ВВ більше 64,32 Од/л у першу добу та КСШ 3,93 (95% ДІ2,84 : 5,02) при рівні КФК-ВВ більше 40,20 Од/л на третю добу;
- КСШ 1,54 (95% ДІ 1,25 : 1,83) при рівні ІЛ-1β більше 1,05 пг/мл у першу добу;
- КСШ 60 (95% ДІ 48,79 : 71,21) при рівні ІЛ-6 більше 9,05 пг/мл у першу добу;
- КСШ 0,69 (95% ДІ 0,56 : 0,82) при рівні індексу активності більше 144,99% у першу добу.

Проведене дослідження дало змогу підібрати найбільш ефективні діагностичні тести для виявлення у немовлят гіпоксичного ураження ЦНС та визначення його глибини і масштабу:

- в першу добу життя. ІЛ-6: чутливість – 0,93 (95% ДІ 0,76 : 1,01), специфічність – 0,88 (95% ДІ 0,72 : 1,04), відношення вірогідності позитивного і негативного результату, відповідно, 7,47 (95% ДІ 6,13 : 8,81) та 13,13 (95% ДІ 10,78 : 15,48); ЛДГ: чутливість – 0,80 (95% ДІ 0,66:0,94), специфічність – 0,88 (ДІ 95% 0,72 : 1,04), відношення вірогідності позитивного і негативного результату – 6,42 (95%ДІ 5,27:7,57) та 4,42 (95%ДІ 3,63:5,24); КФК-ВВ: чутливість – 0,95 (95%ДІ 0,78:1,12), специфічність – 0,23 (ДІ 95% 0,19 : 0,27), відношення вірогідності позитивного і негативного результату – 1,22 (95% ДІ 1,0:1,44) та 4,29 (95% ДІ3,52 : 5,06);
- в третю добу життя. ЛДГ: чутливість – 0,85 (95% ДІ 0,70 : 1,0), специфічність – 0,87 (95% ДІ 0,70 : 1,03), відношення вірогідності позитивного і негативного результату – 6,62 (95% ДІ 5,44 : 7,80) та 5,96 (95% ДІ 4,89 : 7,03); НСЕ: чутливість – 0,82 (95% ДІ 0,67 : 0,97), специфічність – 0,62 (95% ДІ 0,51 : 0,73), відношення вірогідності позитивного і негативного результату – 2,15 (95% ДІ 1,78 : 2,53) та 3,45 (95% ДІ 2,83 : 4,07);

- на шосту добу життя. ІІ-1В: чутливість – 0,89 (95% ДІ 0,73 : 1,05), специфічність – 0,58 (95% ДІ 0,48:0,68), відношення вірогідності позитивного і негативного результату – 2,11 (95% ДІ 1,73:2,49) та 5,38 (95% ДІ 4,42 : 6,34).

Результати наших експериментальних і клінічних досліджень, а також дані, представлені у фахових виданнях останніх років, стали підставою для розроблення кластерної програми лікувально-організаційних заходів щодо новонароджених, які перенесли асфіксію.

Стратегічним напрямом цієї програми стало підвищення якості та ефективності медичної допомоги новонародженим через удосконалення заходів лікувально-реабілітаційного, управлінського та організаційного характеру. Тактичним напрямом програми було визначено зниження рівня смертності та захворюваності новонароджених, які перенесли асфіксію, і підвищення якості їх життя за допомогою лікувально-реабілітаційних заходів. Відповідно до цього нами було визначено такі головні кластери програми:

- комплекс лікувальних заходів, спрямованих насамперед на зменшення відсотка уражень ЦНС у новонароджених з асфіксією в ранньому неонатальному періоді;
- комплекс реабілітаційних заходів щодо відновлення функції ЦНС та мінімізації наслідків гіпоксичного ураження ЦНС у новонароджених із асфіксією впродовж першого року життя;
- комплекс організаційних заходів для удосконалення системи надання допомоги новонародженим які перенесли асфіксію (стосовно Полтавської області);
- комплекс заходів, спрямованих на постійне безперервне навчання лікарів, середнього медичного персоналу з питань первинної реанімації та післяреанімаційного ведення новонароджених.

Для доведення ефективності комплексу лікувальних заходів було вибрано методику рандомізованого дослідження. Дітей, стан яких на 20-й хвилині після народження було оцінено у 6 та менше балів за шкалою Апгар, рандомізували довільно і призначили один із чотирьох варіантів лікування: а) стандартне, б) стандартне з Ліпіном<sup>®</sup>, в) стандартне з Цереброкурином<sup>®</sup>, г) стандартне з Ліпіном<sup>®</sup> та Цереброкурином<sup>®</sup>. В кінці третьої доби життя після оцінювання клінічних та параклінічних критеріїв дітей додатково розподілили на групи залежно від тяжкості асфіксії відповідно до наказу №312 МОЗ України) [456]. Таким чином, було сформовано 9 груп спостереження: І (n=70) – здорові новонароджені; ІІ (n = 55) – діти з помірною

асфіксією і ІІІ (n = 25) – з тяжкою асфіксією (обом цим категоріям було призначено стандартне лікування); ІV (n = 30) – новонароджені з помірною асфіксією та V (n = 10) – з тяжкою асфіксією (додатково до стандартної терапії їм призначили Ліпін®); VI (n = 30) – з помірною асфіксією та VII (n = 10) – з тяжкою асфіксією (стандартна терапія плюс Цереброкурин®); VIII (n = 30) – немовлята з помірною асфіксією та ІХ (n = 10) – з тяжкою асфіксією (стандартна терапія плюс Ліпін® та Цереброкурин®).

Усіх немовлят з оцінкою 6 балів і менше за шкалою Апгар відразу після народження було охоплено заходами первинної реанімації новонароджених відповідно до наказу №312 МОЗ України.

Після ідентифікації стану новонародженого проводилось лікування, спрямоване на стабілізацію гемодинаміки та забезпечення адекватної вентиляції легенів немовлятам з асфіксією. При нестабільній гемодинаміці проводили інфузію дофаміну або добутаміну у дозах, які забезпечують нормальний САТ.

Одним із ключових моментів лікування новонароджених з асфіксією, була ШВЛ, тому щодо всіх дітей із зазначеною патологією ми використовували єдиний алгоритм проведення ШВЛ та її моніторингу. Даний алгоритм включав три складові: догляд за дитиною, яка перебуває на ШВЛ, моніторинг параметрів вентиляції, менеджмент ШВЛ.

Як показали результати нашого дослідження, у новонароджених із тяжкою асфіксією спостерігається енергетичний дисметаболізм клітин з підвищенням рівня КФК-ВВ та НСЕ – субстратів, що є маркерами підвищеної проникливості клітинних мембран або їх руйнування. Тому при розробленні лікувальних заходів для новонароджених із зазначеною патологією ми вирішили ввести до переліку препаратів такий, дії якого були б спрямовані насамперед на коригування виявлених змін, а саме – на нормалізацію функціонування клітинної мембрани із забезпеченням її енергетичного потенціалу. Цим вимогам відповідає вітчизняний ліпосомний препарат – Ліпін®.

З урахуванням вищезазначеного ми провели рандомізоване дослідження, метою якого було визначити клінічну ефективність комплексу лікувальних заходів із застосуванням Ліпіну® порівняно зі стандартною терапією. Методологію дослідження медичної ефективності Ліпіну® узгодили зі стандартами клінічних випробувань [493]. До групи спостереження увійшло 30 новонароджених з помірною асфіксією та 10 із тяжкою асфіксією, які отримували в комплексному

лікуванні Ліпіну® у дозі 10–15 мг/кг внутрішньовенно одноразово з першої по шосту добу життя.

За стандартною схемою лікували 55 новонароджених з помірною та 25 – із тяжкою асфіксією. Групою порівняння були 70 здорових новонароджених. В усіх дітей у першу добу визначили активність ЛДГ, СДГ, рівень НСЕ, ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 в сироватці крові та ОА в сечі, на третю добу – рівень ЛДГ, НСЕ, ОА, а на шосту – активність СДГ, рівень ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 в сироватці крові та ОА в сечі.

Детальний аналіз перинатального анамнезу дітей обстежених груп не виявив суттєвих розбіжностей за поширеністю факторів ризику, які вагомо впливають на розвиток асфіксії та її тяжкість.

За результатами спостереження, у новонароджених із помірною асфіксією, які отримували стандартне лікування, активність ЛДГ на третю добу життя зменшується (Ме – відповідно, 824 Од/л проти 654 Од/л,  $p < 0,05$ ), а при застосуванні Ліпіну® – збільшується (Ме – відповідно, 1054 Од/л проти 1117,5 Од/л). У немовлят із тяжкою асфіксією при застосуванні стандартного комплексу лікування активність ЛДГ залишається на тому самому рівні (Ме – відповідно, 341 Од/л проти 328 Од/л,  $p > 0,05$ ), а при поєднанні стандартного комплексу з Ліпіном® – збільшується (Ме – 328 Од/л проти 1108 Од/л,  $p < 0,05$ ). Варто зазначити, що при застосуванні стандартного лікування з Ліпіном® активність ЛДГ на третю добу життя, як при помірній, так і при тяжкій асфіксії є істотно вищою, ніж при стандартному лікуванні.

Що стосується активності СДГ, то було виявлено, що кількість лімфоцитів, які містять гранули з високою активністю, у немовлят із помірною асфіксією при застосуванні стандартного лікування з Ліпіном® на шосту добу життя суттєво не відрізнялась від зазначеного показника у новонароджених, які проходили стандартне лікування, і дорівнювала кількості лімфоцитів з гранулами високої активності у здорових дітей.

У новонароджених з тяжкою асфіксією при застосуванні Ліпіну® лімфоцитів з гранулами високої активності було значно більше, ніж у новонароджених, які проходили стандартне лікування (відповідно, 180,0 (95% ДІ 154,4 : 206,6) гранул проти 0 гранул,  $p < 0,05$ ).

У немовлят із помірною асфіксією, яких лікували за стандартною схемою, на третю добу значно підвищувався сумарний рівень ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) і утримувався на зафіксованій позначці до шостої доби. При застосуванні стандартного комплексу з Ліпіном® у цієї категорії новонароджених рівень ОА суттєво зростає на третю добу порівняно з



першою, а потім було значне його зниження на шосту добу і наближення до показника у здорових дітей ( $p > 0,05$ ). У новонароджених із помірною асфіксією при застосуванні тільки стандартного комплексу рівень ОА на третю добу був значно нижчим, ніж у здорових дітей ( $p < 0,05$ ) та немовлят, яким додатково до стандартного лікування вводили Ліпін<sup>®</sup> ( $p < 0,05$ ). У дітей із тяжкою асфіксією, комплекс лікування яких був стандартним, спостерігалось істотне підвищення рівня ОА лише на шосту добу за відсутності його зростання на третю добу, яке ми фіксували у здорових новонароджених та немовлят із помірною асфіксією. Введення Ліпіну<sup>®</sup> новонародженим з тяжкою асфіксією привело до істотного підвищення у них рівня ОА вже на третю добу ( $p < 0,05$ ), на шосту добу він продовжував збільшуватися, але був значно нижчим, ніж у немовлят, які проходили тільки стандартне лікування ( $p < 0,05$ ).

Результати нашого дослідження показали, що у дітей з тяжкою асфіксією на третю добу життя проникливість клітинних мембран підвищується, про що свідчить набагато вищий рівень НСЕ, ніж у здорових дітей та дітей з помірною асфіксією. При застосуванні стандартного комплексу з Ліпіном<sup>®</sup> у новонароджених на третю добу життя ми фіксували нижчий рівень НСЕ, ніж у новонароджених, яким було призначено стандартне лікування, – відповідно, 43,75 нг/мл проти 65,09 нг/мл ( $p > 0,05$ ).

Що стосується ІЛ-1 $\beta$ , то у новонароджених із помірною асфіксією, яким вводили Ліпін<sup>®</sup>, рівень цього цитокіну на шосту добу життя не підвищується і залишається на тій самій позначці – відповідно: 0,78 (95% 0,67 : 0,9) пг/мл та 0,73 (95% 0,62 : 0,84) пг/мл  $p > 0,05$ . У новонароджених з тяжкою асфіксією при застосуванні Ліпіну<sup>®</sup> рівень ІЛ-1 $\beta$  дещо підвищується, але це підвищення не має статистичного значення. Підкреслимо, що як при помірній, так і при тяжкій асфіксії ІЛ-1 $\beta$  у новонароджених на шосту добу досягає рівня зазначеного показника у здорових дітей.

Як показало дослідження, застосування Ліпіну<sup>®</sup> в комплексному лікуванні не привело до істотних змін рівня ІЛ-6 як у новонароджених дітей з помірною, так і у дітей з тяжкою асфіксією, що підтверджується відсутністю істотної різниці у рівнях зазначеного показника між дітьми з помірною та тяжкою асфіксією, яким було призначено стандартний комплекс лікування й стандартне лікування з Ліпіном<sup>®</sup>.

Таким чином, можна стверджувати, що Ліпін<sup>®</sup> як при помірній, так і при тяжкій асфіксії покращує процеси окислювального фосфо-

рилювання, а значить, і тканинного дихання, про що свідчить помітне збільшення активності ЛДГ у дітей зазначеної категорії.

Включення до комплексу стандартної терапії Ліпіну® сприяє нормалізації рівня ОА у новонароджених дітей як із помірною, так і з тяжкою асфіксією впродовж раннього неонатального періоду. При цьому динаміка змін зазначеного показника у новонароджених із помірною асфіксією не відрізняється від динаміки його змін у здорових дітей. Отримані дані свідчать, що при помірній асфіксії Ліпін® приводить до зменшення проникливості клітинних мембран, що підтверджується набагато нижчим рівнем НСЕ у вказаній категорії дітей, ніж у новонароджених, які проходили стандартне лікування. Зниження рівня IL-1 $\beta$  у новонароджених з асфіксією на шосту добу, ймовірно, свідчить про те, що Ліпін® послаблює запальну реакцію клітин при гіпоксії, але не впливає на активність прозапальних цитокінів.

Для доведення клінічної ефективності запропонованого нами комплексу лікування із застосуванням Ліпіну® було проведено обстеження дітей за ШНПМ в першу та шосту добу життя. Дослідження показало, що у новонароджених з помірною асфіксією при застосуванні стандартного комплексу лікування як з Ліпіном®, так і без нього, на шосту добу загальна кількість атипових реагувань однакова. Більш детальний аналіз результатів оцінювання новонароджених за ШНПМ показав, що вже на шосту добу після застосування Ліпіну® кількість атипових реагувань з паттерну звикання у новонароджених з помірною асфіксією при застосуванні стандартного лікування та Ліпіну® є значно меншою, ніж у дітей, яких лікують за стандартною схемою.

Що стосується клінічної ефективності Ліпіну® при лікуванні тяжкої асфіксії, то нами не виявлено суттєвої різниці в загальній кількості атипових реагувань новонароджених, яким було призначено стандартне лікування, та немовлят, яким було призначено стандартне лікування та Ліпін®.

Таким чином, застосування метаболічної терапії в стандартному комплексі лікування новонароджених, які перенесли асфіксію, приводить до нормалізації у них енергетичного метаболізму клітин, зменшення ендотеліальної дисфункції судин на шосту добу життя та зниження проникливості клітинних мембран.

Введення Цереброкуруину® новонародженим із помірною асфіксією не впливає на цитоенергетичний потенціал клітин, що підтверджується відсутністю істотної різниці у рівнях активності ЛДГ та СДГ між дітьми вказаної категорії та немовлятами, які отримували стандартне лікування.

Включення до стандартного комплексу лікування Цереброкуруину<sup>®</sup> сприяє зниженню ендотеліальної дисфункції судин (за сумарним рівнем ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ )) на шосту добу у дітей при помірній асфіксії, тоді як у новонароджених при застосуванні стандартного лікування зазначений показник підвищується.

Підтвердженням послаблення проникливості цитоплазматичних мембран на третю добу життя у новонароджених, які перенесли помірну асфіксію та отримували нейропротекторну терапію, є зниження у них рівня НСЕ порівняно з першою добою, оскільки у дітей, яких лікували за стандартною схемою, такий ефект не спостерігався.

Також при помірній асфіксії у новонароджених, які отримували Цереброкуруин<sup>®</sup>, фіксувалося послаблення запальної реакції – про це свідчить те, що рівень ІЛ-1 $\beta$  на шосту добу життя не підвищувався порівняно з першою добою, натомість у новонароджених, які проходили стандартне лікування, таке підвищення було зафіксовано.

Дослідженням також доведено, що лікування Цереброкуруином<sup>®</sup> зменшує загальну кількість атипових реагувань дітей з помірною асфіксією у шосту добу життя при оцінюванні їх стану за ШНПМ, що підтверджується значно меншою кількістю атипових реагувань в цілому та в деяких паттернах (реакція на огляд, регулювання, якість рухів та рефлексії) порівняно з оцінюваними показниками у дітей, які проходили стандартне лікування.

Застосування Цереброкуруину<sup>®</sup> у лікуванні новонароджених із тяжкою асфіксією показало, що цей препарат:

- сприяє нормалізації цитоенергетичного обміну клітин за рахунок суттєвого підвищення рівня ЛДГ на третю добу життя та активності СДГ на шосту добу;
- приводить до послаблення ендотеліальної дисфункції судин за сумарним рівнем ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ), динаміка яких подібна до динаміки зазначеного показника у здорових новонароджених (підвищення ОА на третю добу та його зниження на шосту);
- зменшує проникливість мембран, про що свідчить значно менша медіана рівня НСЕ на третю добу життя, ніж у дітей, які отримували стандартне лікування;
- послаблює запальну реакцію, про що свідчить відсутність істотного підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  на шосту добу життя, порівняно з першою добою;
- не впливає на загальну кількість атипових реагувань дітей на асфіксію на шосту добу життя.

Поєднання препаратів Ліпіну® та Цереброкуруину® у лікуванні новонароджених із помірною асфіксією:

- сприяє нормалізації цитоенергетичного обміну клітин, що підтверджується істотно вищим рівнем активності ЛДГ на третю добу життя та індексу активності на шосту добу життя порівняно з показниками у новонароджених, які проходили стандартне лікування;
- зменшує проникливість цитоплазматичних мембран, що підтверджується зниженням рівня НСЕ у новонароджених на третю добу порівняно з першою добою, тоді як у новонароджених, яких лікували за стандартною схемою, такого зниження не спостерігалось.

Поєднання препаратів Ліпіну® та Цереброкуруину® при лікуванні тяжкої асфіксії:

- сприяє нормалізації цитоенергетичного обміну клітин, що підтверджується значно вищим рівнем активності СДГ на третю добу життя та індексу активності на шосту добу порівняно із цими показниками у новонароджених, які отримували стандартне лікування;
- зменшує проникливість цитоплазматичних мембран, що підтверджується відсутністю суттєвого підвищення рівня НСЕ в динаміці раннього неонатального періоду, тоді як у новонароджених, яких лікували за стандартною схемою, таке підвищення фіксувалося;
- послаблює запальну реакцію, про що свідчить відсутність суттєвого підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  на шосту добу життя порівняно з першою, натомість у новонароджених, які отримували стандартне лікування, спостерігалось п'ятикратне підвищення вказаного показника.

З урахуванням отриманих нами результатів клінічних, біохімічних та імунологічних досліджень, а також розрахунку операційних характеристик діагностичних тестів, було розроблено схему обстеження та лікування новонароджених, які перенесли асфіксію (рис. 9.3).

В основу запропонованої схеми покладено стандарти обстеження та лікування новонароджених з асфіксією, починаючи з перших хвилин життя. Залежно від тяжкості стану немовляти (кількості балів за шкалою Апгар) визначається подальша тактика ведення новонародженого. Якщо стан дитини за шкалою Апгар оцінено більше ніж у 7 балів на п'ятій хвилині, проводиться спостереження згідно з існуючими протоколами. Якщо на 5-й або 20-й хвилині стан дитини оцінено менше ніж 6 балами, проводяться заходи відповідно з наказом №312 МОЗ України.

Надалі ми запропоували комплекс обстеження, схему якого представлено на рисунку 9.3. Достатньо об'єктивне дослідження ЛДГ в перерахунку на одного пацієнта коштує всього 5 гривень, а ІЛ-1β – 12 гривень 50 копійок. Так що запропоновані нами методи обстеження низькозатратні й максимально інформативні. Для зручності вибору запропонованих препаратів (залежно від отриманої комбінації лабораторних показників) було розроблено алгоритм лікування новонароджених із асфіксією (рис. 9.4).

Медичну ефективність розробленої та запровадженої кластерної моделі організаційних та лікувально-реабілітаційних заходів доведено, зокрема, такими ефектами: менша кількість атипових реагувань новонароджених з помірною асфіксією у шосту добу життя (при застосуванні метаболічної терапії в паттерні звикання ШНПМ та при застосуванні нейропротекторної терапії у загальній кількості атипових реагувань та в паттернах реакція на огляд, регуляція, якість рухів та рефлекси, порівняно з дітьми, які проходили стандартне лікування); відсутність синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості та вегетовісцеральних розладів наприкінці першого року життя у дітей, які мали тяжку асфіксію і отримували в ранньому неонатальному періоді нейропротектор-

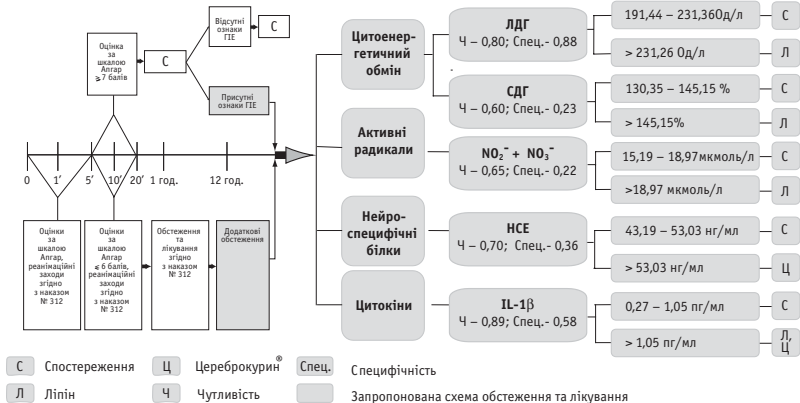


Рисунок 9.3. Схема лікування та обстеження новонароджених, які перенесли асфіксію

ну або метаболічну терапію, тоді як при стандартному лікуванні, вказаний синдром було виявлено, відповідно, в 12,5% та 25% дітей; відсутність синдрому затримки передмовленневого розвитку та синдрому затримки мовленнєвого розвитку у дітей, які мали тяжку асфіксію і отримували в ранньому неонатальному періоді метаболічну терапію, тоді як у дітей, яких лікували за стандартною схемою, вказані синдроми виявляли, відповідно, у 12,5% та

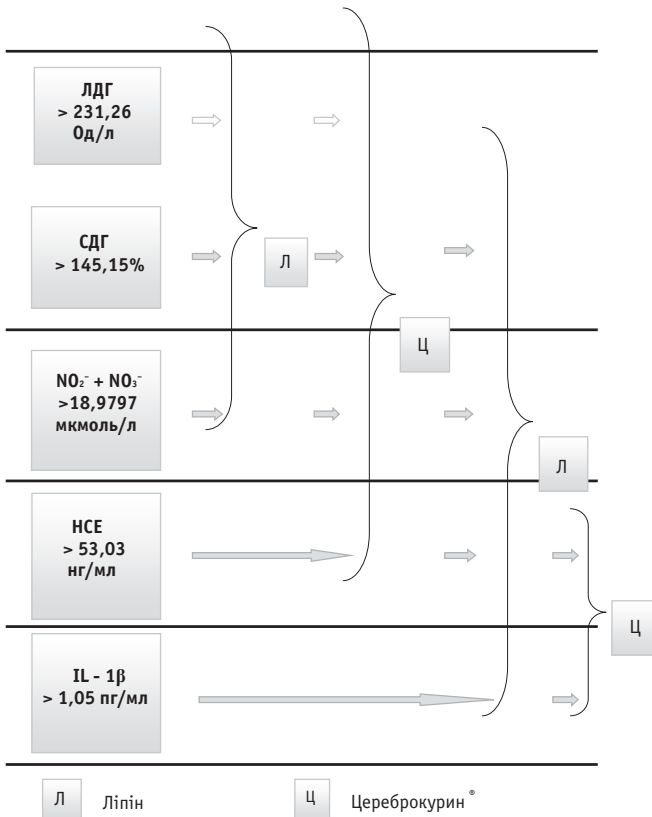


Рисунок 9.4. Алгоритм лікування новонароджених, які перенесли асфіксію (перша доба життя)

43,8% дітей; зниження рівня захворюваності та смертності дітей з асфіксією (в Полтавській області) впродовж 2005–2008 рр. (відповідно: з 72,16‰ до 33,37‰ та з 0,6‰ до 0,14‰); значно нижчий рівень захворюваності дітей асфіксією в закладах, де проводилось навчання медичного персоналу первинній реанімації новонароджених, ніж у закладах, де відповідне навчання не проводилось (48,73‰ проти 99,15‰,  $p < 0,05$ ).

## Розділ 10

### Висновки

У навчально-методичному посібнику викладено теоретичне обґрунтування концепції розвитку асфіксії й запропоновано нове розв'язання актуальної проблеми неонатології – зниження рівня смертності, захворюваності та інвалідності дітей, які перенесли асфіксію, і забезпечення якості їх життя; розроблено алгоритм ранньої діагностики ураження ЦНС немовлят; обґрунтовано створення кластерної моделі організаційних та лікувально-реабілітаційних заходів щодо асфіксії та оцінювання ефективності їх застосування. Зокрема:

1. Встановлено експериментально суттєві розбіжності у зміні структури головного мозку щуренят, народжених самками, які перенесли помірну та тяжку гіпоксію під час вагітності. При помірній гіпоксії на тлі перивентрикулярного й перичелолярного набряку тканин стовбура мозку спостерігається набухання мітохондрій, посилення експресії генів CD95 APO-1/Fas та нижчий рівень експресії Bcl-2, ніж у тварин, що зазнали впливу тяжкої гіпоксії. При тяжкій гіпоксії переважно фіксуються перичелолярний набряк, різні фази апоптозу й апонекрозу, структурний дистрес мітохондрій у вигляді значного зменшення юних форм вказаних органел та усі стадії розрушення мітохондрій – від набряку до повного їх лізису.
2. Виявлено і доведено, що в каскаді патологічних змін при тяжкій асфіксії у новонароджених на генетичному, молекулярному, клітинному та метаболічному рівнях провідна роль належить мітохондріальному дистресу у таких проявах: нижчий рівень ЛДГ на третю добу та СДГ на шосту добу, ніж у дітей із помірною асфіксією; пролонгація активації ОА (за сумарним рівнем ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ )), що підтверджується більшим значенням цього показника на шосту добу життя, ніж у немовлят із помірною асфіксією; підвищення проникливості клітинних мембран нейтроцитів за рахунок вищого рівня КФК-BB у дітей із тяжкою асфіксією та вищого рівня НСЕ



- на третю добу життя у немовлят із тяжкою асфіксією, ніж у здорових дітей; дисбаланс цитокінового каскаду, що підтверджується вищим рівнем IL-1 $\beta$  у дітей із помірною та тяжкою асфіксією; зниження рівня IL-6 у дітей із тяжкою асфіксією на шосту добу життя.
3. Відстежено, що при тяжкій асфіксії у новонароджених з більшою частотою, ніж у здорових дітей, спостерігається алейний поліморфізм гена GSTT1«-» та поєднання генів GSTT1 і «-»/GSTM1«-». При цьому виявлено істотний помірний зворотний зв'язок між делецією гена GSTT1 та рівнем HSE у дітей на першу добу життя, вмістом КФК-BB на третю добу, рівнем IL-1 $\beta$  на шосту добу, вмістом оксиду азоту на третю добу життя дитини та істотний прямий зв'язок між делецією гена GSTT1, показником секреторної активності лімфоцитів на шосту добу життя та індексом активності лімфоцитів на першу добу життя дитини.
  4. Показано, що інформативність тестів для ранньої діагностики гіпоксичного ураження ЦНС та прогнозування розвитку подальших неврологічних порушень у дітей на першу добу передбачає такі показники: IL-6 (чутливість – 0,93, специфічність – 0,88); ЛДГ (чутливість – 0,80, специфічність – 0,88); КФК-BB (чутливість – 0,95, специфічність – 0,23); на третю добу життя: ЛДГ (чутливість – 0,85, специфічність – 0,87), HSE (чутливість – 0,82, специфічність – 0,62); IL-1 $\beta$  на шосту добу життя – (чутливість – 0,89, специфічність – 0,58).
  5. Експериментальними дослідженнями доведено, що застосування Ліпіну<sup>®</sup>, Цереброкуруину<sup>®</sup> або їх поєднання приводить до зменшення патологічних змін у структурах стовбура мозку у тварин, які перенесли помірну гіпоксію, та наближення рівня експресії генів CD95 APO-1/Fas і Bcl-2 та їх співвідношення до цих показників у інтактних тварин, що свідчить про нормалізацію процесів апоптозу у нейронах стовбура мозку. При тяжкій гіпоксії за допомогою імуногістохімічного аналізу встановлено істотне посилення експресії гена Bcl-2 і послаблення експресії гена CD95 APO-1/Fas, що може свідчити про відсутність суттєвого впливу цих препаратів на патологічні процеси у структурах стовбура мозку щурів.
  6. Підтверджено, що метаболічна терапія забезпечує нормалізацію цитоенергетичного обміну клітин (за рівнем СДГ та ЛДГ) у дітей із помірною асфіксією, а також зниження ендотеліальної дисфункції (за сумарним рівнем (NO<sub>2</sub><sup>-</sup> + NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)) і проникливість цитоплазма-

тичних мембран із наближенням їх величин у ранньому неонатальному періоді до показників у здорових новонароджених. При тяжкій асфіксії метаболічна терапія сприяла нормалізації цитоенергетичного обміну клітин (за активністю СДГ та ЛДГ), послабленню ендотеліальної дисфункції (за сумарним рівнем ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ )). Нейропротекторна терапія приводить до зниження проникливості цитоплазматичних мембран та послаблення запальної реакції у дітей із помірною і тяжкою асфіксією в ранньому неонатальному періоді.

7. Доведено, що включення препарату церебропротекторної дії до комплексної терапії новонароджених, які перенесли асфіксію, сприяє покращенню показників неврологічного статусу при подальшому катамнестичному спостереженні за цією групою дітей протягом року. Наприкінці першого року життя у дітей, які мали тяжку асфіксію при народженні, спостерігається послаблення синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, вегетовісцеральних розладів та синдромів затримки передмовленнєвого й мовленнєвого розвитку.
8. Ефективність створеної нами й упровадженої в практику лікувальних закладів Полтавської області кластерної моделі організаційних та лікувально-реабілітаційних заходів щодо тактики ведення немовлят, які перенесли асфіксію при народженні, підтверджено, зокрема, тим, що завдяки їй застосуванню протягом 2005–2008 рр. рівень захворюваності знизився з 72,16% до 37%, смертності – з 0,6% до 0,14%, а дитячого церебрального паралічу – з 1,26% до 0,84% на 10 тис. дитячого населення.

## Розділ 11

# Практичні рекомендації

На основі проведених досліджень та отриманих результатів вважаємо за доцільне ввести такі підходи у практику лікування та виходжування новонароджених:

1. Для раннього виявлення ушкоджень ЦНС у новонароджених, які перенесли асфіксію, додатково до заходів, викладених у наказі №312 МОЗ України, застосовувати алгоритм обстеження, який передбачає проведення таких діагностичних тестів: на першу добу – рівень ІЛ-6, ЛДГ, КФК-ВВ, ШНПМ; на третю добу – ЛДГ, НСЕ; на шосту добу – ІЛ-1 $\beta$ , ШНПМ.
2. З метою динамічного спостереження за неврологічним статусом дитини впродовж перших трьох місяців життя в умовах проведення інтенсивної терапії застосовувати ШНПМ, яка дає змогу в кількісному еквіваленті відображати якісні зміни у стані немовлят.
3. Для своєчасного енергетичного забезпечення новонародженого з асфіксією в умовах інтенсивної терапії рекомендувати алгоритм ентерального харчування, який передбачає ранній його початок (в перші 12 годин життя і бажано грудним молоком), перехід на трофічне харчування та подальше збільшення об'єму їжі під ретельним відстеженням симптомів харчової інтолерантності.
4. Для підвищення ефективності лікування уражень ЦНС у новонароджених дітей з асфіксією рекомендувати алгоритм метаболічної та нейропротекторної терапії, який включає такі додаткові призначення до стандартного лікування (наказ № 312 МОЗ України):
  - Ліпіну® – по 10–15 мг/кг внутрішньовенно крапельно щоденно, з першої по шосту добу життя при підвищенні на першу добу одного або декількох показників: рівня ЛДГ (вище 231,26 Од/л), СДГ (вище 145,15%), ІЛ-1 $\beta$  (вище 1,05 пг/мл);

- Цереброкуруину® – по 0,5 мл внутрішньом'язево через день, на першу, третю та п'яту добу життя при підвищенні на першу добу одного або декількох показників: рівня КФК-ВВ (вище 50,32 Од/л), НСЕ (вище 53,03 нг/мл), ІЛ-1 $\beta$  (вище 1,05 пг/мл);
  - у всіх випадках підвищення рівнів КФК-ВВ або НСЕ та інших показників (наприклад, ЛДГ, СДГ) рекомендувати Цереброкуруин®.
5. Обов'язкове динамічне спостереження кардіолога, невролога, а також проведення УЗД-обстеження дітям, ураженим асфіксію під час пологів, на першому, третьому місяці життя та надалі протягом року за потребою.

## Розділ 12

### Тестові завдання для самоконтролю

*1. Дитина народилась з тяжкою асфіксією. Її стан за шкалою Апгар на першій хвилині оцінено у 2 бали. Якою буде послідовність ваших реанімаційних дій?*

A. Штучна вентиляція легень, інтубація трахеї, внутрішньовенне введення лікарських засобів, непрямий масаж серця.

B. Забезпечення прохідності дихальних шляхів, інтубація трахеї, штучна вентиляція легень, непрямий масаж серця, внутрішньовенне введення лікарських засобів.

C. Непрямий масаж серця, внутрішньовенне введення лікарських засобів, забезпечення прохідності дихальних шляхів.

D. Інтубація трахеї, забезпечення прохідності дихальних шляхів, штучна вентиляція легень, непрямий масаж серця, внутрішньовенне введення лікарських засобів.

*2. Одразу після народження у дитини відмічаються порушення у вигляді роздування крил носа, гучного видиху зі стогоном, тахіпноє, втягнення мечоподібного відростка груднини та міжреберних проміжків. Шкіра блідо-сірого кольору. Біохімічне дослідження показало гіпоксемію з нормокапнією. На рентгенограмі – нодозно-ретикюлярна сітка. Який діагноз ви поставите?*

A. Гіповолемія з гемоконцентрацією.

B. Вроджена вада серця.

C. Порушення гемоліквородинаміки з крововиливом у мозок.

D. Синдром дихальних розладів з розвитком гіалінових мембран.

**3. У перші години після народження в дитини з'являються пінисті виділення з рота і носа. Під час годування виникає блювота, молоко виливається через ніс та рот. Живіт сплющений, перистальтика відсутня. Яке діагностичне дослідження треба провести?**

- A. Рентгенографію грудної клітки і черевної порожнини.
- B. Рентгенографію грудної клітки.
- C. Рентгенографію черевної порожнини.
- D. Ультразвукове дослідження черевної порожнини.

**4. Дитина народилась у гестаційному віці 38 тижнів, вагою 2200 г. Охарактеризуйте стан немовляти:**

- A. Доношена дитина з нормальною вагою.
- B. Недоношена дитина, вагою, яка відповідає гестаційному віку.
- C. Доношена дитина з малою вагою.
- D. Недоношена дитина з дуже малою вагою.

**5. Дитина народилась у гестаційному віці 36 тижнів, вагою 2200 г. Охарактеризуйте стан немовляти:**

- A. Доношена дитина з нормальною вагою.
- B. Доношена дитина з малою вагою.
- C. Недоношена дитина з вагою, яка відповідає гестаційному віку.
- D. Недоношена дитина з малою вагою.

**6. У новонародженого немовляти вагою 1600 г через 4 години після народження зафіксовано роздування крил носа, ретракції грудини, тахіпное, стогін на видиху. При аускультатії легень виявлено ослаблене дихання і крепітуючі хрипи. На рентгенограмі грудної клітки – дифузний сотовий малюнок з повітряними бронхограмами. Який попередній діагноз ви поставите?**

- A. Респіраторний дистрес-синдром.
- B. Діафрагмальна кіла.
- C. Параліч діафрагмального нерва.
- D. Перехідне тахіпное новонародженого.

**7. Якою повинна бути температура тіла доношеного новонародженого?**

- A. 37°C.
- B. 35°C.
- C. 36°C.
- D. 37,6°C.

**8. Для зменшення енерговитрат дитини необхідно:**

- A. Добре її годувати.
- B. Надягати шапочку, рукавички і шкарпетки.
- C. Підтримувати температуру навколишнього середовища на рівні 37°C.
- D. Використовувати нагрівальні пристрої.

**9. При неонатальному холодовому ураженні необхідно:**

- A. Швидко зігріти дитину.
- B. Дати гарячий напій.
- C. Поступово зігріти дитину.
- D. Обкласти дитину грілками.

**10. Виберіть правильне твердження. У новонародженого:**

- A. Добре розвинений підшкірний жир зменшує теплопровідність тканин.
- B. Відносно велика поверхня шкіри сприяє швидкій тепловіддачі.
- C. Можливе вироблення теплової енергії за рахунок м'язового тремтіння.
- D. Гестаційний вік не впливає на параметри теплового обміну.

**11. Дитина народилася у машині швидкої допомоги на шляху до пологового будинку. Відсутнє спонтанне дихання після погладження шкіри уздовж хребта. Ваші подальші дії?**

- A. Повторювати погладження.
- B. Почати штучну вентиляцію легень за допомогою мішка і маски.
- C. Ритмічні натискування на грудну клітку.
- D. Дати струмінь кисню.

**12. Дитина народилася від других пологів. Гестаційний термін – 41–42 тижні. Крик відсутній. Дихальні рухи аритмічні, частота серцевих скорочень – 110 за 1 хв. Шкірні покриви з ціанотичним відтінком. У навколплідних водах – домішки меконію. Що треба зробити найперше?**

- A. Тактильну стимуляцію.
- B. Оксигенотерапію вільним потоком.
- C. Інтубацію трахеї з відсмоктуванням слизу.
- D. Штучну вентиляцію легень.

*13. У недоношеній дитини протягом перших 6 годин після народження почастішало дихання (до 60 дихальних рухів на 1 хв), спостерігається асинхронність рухів грудної клітки і черевної стінки, роздування крил носа, втягнення міжреберних проміжків та грудини, участь допоміжних м'язів в акті дихання. Яке діагностичне дослідження треба провести?*

- A. Рентгенографію грудної клітки.
- B. Ультразвукове дослідження мозку.
- C. Рентгенографію черевної порожнини.
- D. Діафаноскопію черепа.

*14. У недоношеній дитини через 12 годин після народження почастішало дихання (до 80 за 1 хв), спостерігається втягнення міжреберних проміжків та грудини, участь допоміжних м'язів в акті дихання, періодичні апное. Яке діагностичне дослідження треба провести?*

- A. Комп'ютерну томографію мозку.
- B. Рентгенографію грудної клітки.
- C. Рентгенографію черевної порожнини.
- D. Рентгенографію черепа.

*15. У доношеній дитини, що народилася після затяжних положів із застосуванням акушерських щипців, швидко погіршується стан, починаються генералізовані клонічні судоми, з'являються менингеальні ознаки. Підозрюється субарахноїдальний крововилив. Яке дослідження допоможе встановити діагноз?*

- A. Люмбальна пункція.
- B. Стернальна пункція.
- C. Плевральна пункція.
- D. Пункція перикарда.

*16. Дитина доношена. При пологах було застосовано акушерські щипці. Через 3 години після народження почалися фокальні судоми (за гемітипом – справа) та мідріаз (зліва). Підозрюється епідуральна гематома. Яке дослідження допоможе підтвердити діагноз?*

- A. Комп'ютерна томографія мозку.
- B. Ультразвукове дослідження мозку.
- C. Рентгенограма порожнини черепа.
- D. Спинномозкова пункція.



17. Після народження у дитини виявлено такі порушення, як роздування крил носа, гучний видих зі стогоном, тахіпноє, втягнення груднини та міжреберних проміжків. Шкіра блідо-сірого кольору. Біохімічне дослідження показало гіпоксемію з нормокапнією. На рентгенограмі – нодозно-ретікулярна сітка. Який діагноз ви поставите?

- A. Вроджена вада серця.
- B. Гіповолемія з гемоконцентрацією.
- C. Кишкова непрохідність.
- D. Синдром дихальних розладів із розвитком гіалінових мембран.

18. Пологи проводились шляхом кесаревого розтину. Анестезія – ендотрахеальний наркоз, базовий анестетик – тіопентал натрію. Під час огляду дитини самотійне дихання і рефлексі відсутні. Шкіра та слизові оболонки рожеві. Тони серця ритмічні, ЧСС – 120 уд./хв. Який діагноз ви поставите?

- A. Хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода.
- B. Наркотична депресія плода.
- C. Гостра асфіксія внаслідок аспірації навколоплідних вод.
- D. Гостра асфіксія внаслідок відшарування плаценти.

19. У доношеній новонародженій дитини, стан якої за шкалою Апгар в кінці першої хвилини оцінено 3 балами, ЧСС – менше 80 ударів за хвилину, незважаючи на непрямий масаж серця і вентиляцію 100\% киснем.  $P_a O_2$  – 42 мм рт. ст., АТ – 52/25 мм рт. ст., Са – 2,25 ммоль/л, глюкоза – 2,22 ммоль/л. Який з препаратів треба ввести внутрішньовенно?

- A. Адреналін гідрохлорид 0,1\% 0,1.
- B. Атропін 0,1\% 0,1.
- C. Глюкоза 10\% 10,0.
- D. Дексазон 4 мг/мл 0,25.

20. У доношеній новонародженій дитини в першу добу життя спостерігається розлад дихання: тахіпноє, тахікардія, ціаноз шкіри, судоми.  $P_a O_2$  – 98 мм рт. ст. ер. – 7,4 x 10<sup>12</sup>/л, Нв – 265 г/л, Нт – 70\%, глюкоза – 2,22 ммоль/л, Са – 2,25 ммоль/л, Mg – 0,5 ммоль/л. Що є найбільш вірогідною причиною патологічного стану?

- A. Гіпоглікемія.
- B. Гіпокальціємія.
- C. Поліцитемія.
- D. Гіпомагніємія.

**21. У доношеної дитини у перші секунди після народження відсутнє дихання, ЧСС – 84 уд/хв, шкіра бліда, м'язовий тонус дуже низький, рефлекторне збудження відсутнє, рН крові – 7,00, Ра O<sub>2</sub> – 38 мм рт. ст. Якою буде ваша першочергова дія?**

- A. Допоміжна вентиляція апаратом типу «Амбу».
- B. Забезпечення киснем.
- C. Відновити вільну прохідність дихальних шляхів.
- D. Інтубація трахеї.

**22. Аспірація шлункового вмісту в дихальні шляхи виникає у немовлят:**

- A. Частіше, ніж у дорослих, через вертикальне розташування шлунка.
- B. Рідше, ніж у дорослих, через добре розвинутий кардіальний сфінктер.
- C. Частіше, ніж у дорослих, через уповільнену шлункову евакуацію.
- D. Рідше, ніж у дорослих, через горизонтальне розташування шлунка.

**23. У недоношеної дитини, яка перенесла внутрішньоутробну гіпоксію та інтранатальну асфіксію, на 5 добу життя погіршився фізичний стан: блювання з примішками жовчі, здуття живота, затримка випорожнення з подальшою появою водянистого випорожнення з примішками слизу. Рентгенограма органів черевної порожнини показує пневматоз. Якою буде тактика годування дитини протягом наступного тижня?**

- A. Парентеральне годування (розчини амінокислот, глюкози, жирової емульсії).
- B. Ентеральне годування грудним молоком.
- C. Ентеральне годування сумішшю «Нутрисоя».
- D. Ентеральне годування напівелементною сумішшю «Пепті-Юніор».

**24. Олігурією у немовлят вважають такий темп діурезу:**

- A. 1–2 мл/кг/добу.
- B. 4–5 мл/кг/добу.
- C. 8–10 мл/кг/добу.
- D. 15–20 мл/кг/добу.

25. Дитина вагою 3600 г народжена доношеною, з тяжкою асфіксією. Стан за шкалою Апгар – 3 бали. Який шлях введення медикаментів буде найбільш доцільним при проведенні реанімаційних заходів?

- A. Через рот.
- B. У вену пуповини.
- C. Підшкірно.
- D. В артерію пуповини.

26. Проведено кесарів розтин. Народжений хлопчик протягом перших секунд життя залишався нерухомим, дихальні рухи – поверхневі, ЧСС – 70 уд./хв. Найвірогіднішою причиною такого стану є:

- A. Асфіксія.
- B. Внутрішньочерепний крововилив.
- C. Застійна серцева недостатність.
- D. Пологова травма.

27. Дитина при народженні не кричить, ЧСС – 110 уд./хв, шкіра ціанотична, м'язовий тонус знижений, рефлекси відсутні. Скільки це буде балів за шкалою Апгар?

- A. 6.
- B. 4.
- C. 5.
- D. 3.

28. Народився доношений хлопчик вагою 3200 г і ростом 52 см. При огляді на 3 добу шкіра була жовтушного відтінку. Дитина активно смокче, сон не порушений. Живіт м'який, печінка виступає на 2 см з підреберної дуги. Аналізі крові: гемоглобін – 200 г/л, еритроцити – 5,5 Т/л, тромбоцити – 200 г/л, загальний білірубін – 52 мкмоль/л. Який діагноз є вірогідним?

- A. Гемолітична хвороба.
- B. Фізіологічна жовтяниця.
- C. Геморагічна хвороба.
- D. Вроджений цироз.

29. Шкала Апгар показує:

- A. Тяжкість пологової травми.
- B. Ступінь недоношеності.
- C. Ступінь асфіксії.
- D. Тяжкість дихальних розладів.

**30. Непрямий масаж серця під час первинної реанімації потрібен:**

- A. При ЧСС – 90 уд./хв.
- B. При ЧСС – менше 60 уд./хв.
- C. При серцевій аритмії.
- D. У всіх ситуаціях.

**31. Дитина важить 3 кг. Яку дозу адреналіну концентрації 1 : 10000 ви призначите внутрішньовенно при первинній реанімації?**

- A. 0,1 мл.
- B. 0,2 мл.
- C. 0,3 мл.
- D. 0,4 мл.

**32. У дитини гаспінг-дихання. Що треба робити?**

- A. Ритмічно натискати на грудну клітку.
- B. ШВЛ за допомогою реанімаційного мішка та маски.
- C. Інтубувати дитину.
- D. Дати кисень.

**33. Вкажіть правильний порядок дій після народження дитини:**

- A. Відсмоктати слиз з ротової порожнини, обсушити, обігріти немовля, надати правильне положення голівці.
- B. Обсушити, обігріти немовля, відсмоктати слиз з ротової порожнини, надати правильне положення голівці.
- C. Обігріти, обсушити немовля, надати правильне положення голівці, відсмоктати слиз з ротової порожнини.
- D. Обсушити немовля, надати правильне положення голівці, відсмоктати слиз з ротової порожнини, обігріти.

**34. До рекомендованих тактильних заходів стимуляції новонародженого не належать:**

- A. Поплескування по ступні.
- B. Погладжування вдовж хребта.
- C. Постукування по п'ятці.
- D. Зрошування холодною водою.

**35. У новонародженого не з'явилося спонтанне дихання після подвійного погладжування вздовж хребта. Що треба робити?**

- A. Розпочати ШВЛ за допомогою маски.
- B. Постукувати по п'ятці.

- C. Повторити постукування.
- D. Інтубувати дитину та проводити ШВЛ.

**36. Після тактильної стимуляції з'явилося спонтанне дихання, ЧСС – 90 уд./хв. Що треба робити?**

- A. Дати струмінь кисню.
- B. Спостерігати.
- C. Проводити ШВЛ за допомогою реанімаційного мішка та маски.
- D. Зробити закритий масаж серця.

**37. Після тактильної стимуляції з'явилося спонтанне дихання. Що треба робити?**

- A. Підрахувати ЧСС.
- B. Спостерігати.
- C. Дати струмінь кисню.
- D. Оцінити колір шкіри.

**38. Яка концентрація кисню рекомендована на початку ШВЛ за допомогою реанімаційного мішка та маски?**

- A. 90–100 %.
- B. 70–80%.
- C. Не більше 45%.
- D. 50–60%.

**39. Через який час після початку ШВЛ при первинній реанімації необхідно підрахувати ЧСС?**

- A. Через 15 сек.
- B. Через 30 сек.
- C. Через 1 хв.
- D. Після двох-трьох дихальних рухів.

**40. При проведенні ШВЛ ЧСС – 90 уд./хв. Що потрібно робити?**

- A. Зупинити ШВЛ.
- B. Зробити закритий масаж серця.
- C. Продовжити ШВЛ.
- D. Ввести адреналін.

**41. При проведенні ШВЛ ЧСС – 50 уд./хв. Що потрібно робити?**

- A. Зупинити ШВЛ.
- B. Продовжити ШВЛ.

- C. Закритий масаж серця.
- D. Продовжити ШВЛ і зробити закритий масаж серця.

**42. Дитина народилась у стані тяжкої асфіксії, не дихає. Потрібно вести у вену:**

- A. Кокарбоксілазу.
- B. Еуфілін.
- C. Обидва препарати.
- D. Нічого із зазначеного.

**43. Ускладненням оксигенотерапії не є:**

- A. Раннє закриття артеріальної протоки.
- B. Синдром Вільсона – Мікіті.
- C. Пізнє закриття овального отвору.
- D. Ретинопатія.

**44. Дитина від третьої вагітності, других пологів, термін гестації – 42 тижні, вага – 4200 г, ріст – 58 см. Після народження реагування на огляд відсутнє. Дифузний ціаноз. Дитина не дихає. ЧСС – 100 уд./хв. При народженні в амніотичній рідині виявлені частки меконію. Визначте обсяг реанімаційних заходів:**

- A. Інтубувати дитину, відсмоктати рідину з трахеї.
- B. Провести тактильну стимуляцію дихання.
- C. Дати 100-відсотковий кисень та ввести простагландин E.
- D. Інтубувати дитину і розпочати ШВЛ.

**45. Дитина від другої вагітності, других пологів, термін гестації – 40 тижнів, вага – 4000 г, ріст – 57 см. Реагування на огляд відсутнє. Дифузний ціаноз. ЧД – 20 вд./хв. ЧСС – 90 уд./хв. Визначте обсяг реанімаційних заходів:**

- A. Розпочати ШВЛ за допомогою маски.
- B. Дати 100-відсотковий кисень.
- C. Інтубувати дитину та розпочати ШВЛ.
- D. Провести тактильну стимуляцію.

**46. Доношений хлопчик вагою 4500 г народився з асфіксією. Стан за шкалою Апгар – 4–6 балів. У пологах – ускладнене виведення плечового поясу. У неврологічному статусі – загально мозкові розлади, тотальний верхній млявий парез – ручка атонічна,**

*пронована, не викликаються рефлексії – хапальний, Бабкіна. Укажіть топічний рівень ураження:*

- A. Спинний мозок, шийно-грудні сегменти CV-T I.
- B. Спинний мозок, грудні сегменти T I-T V.
- C. Спинний мозок, шийні сегменти CI-C II.
- D. Спинний мозок, шийні сегменти CIII-C IV.

*47. Частота дихання у новонародженого – 26 вд./хв, частота серцевих скорочень – 90 уд./хв, шкіра синя, м'язовий тонус слабкий, на відсмоктування катетером із носа і рота слизі та навколплідних вод дитина реагує гримасою. Рефлексії ослаблені. Аускультативно – над легенями ослаблене везикулярне дихання. Тони серця звучні. Через 5 хвилин – дихання ритмічне, 38 вд./хв, ЧСС – 120 уд./хв. Який діагноз найбільш імовірний?*

- A. Пологова травма.
- B. Вроджена вада серця.
- C. Внутрішньомозковий крововилив.
- D. Асфіксія.

*48. Стан дитини різко погіршився. Шкіра бліда, з мармуровим відтінком. Пульс слабкий на нижніх кінцівках, ритм галопу, гепатомегалія, у легенях вологі хрипи. Яких заходів треба вжити негайно?*

- A. Ввести фуросемід.
- B. Ввести дигоксин.
- C. Провести кисневу терапію
- D. Ввести гідрокортизон.

*49. У перенесеної дитини (гестаційний період – 44 тижні, вага при народженні – 4100г) через 6 годин після народження почалися фокальні судоми. При неврологічному обстеженні на 72 годині життя виявлено локальні неврологічні порушення: геміпарез справа, відхилення очей вбік, протилежний геміпарезу; асиметричне розширення зіниць (права зіниця більша). Нейросонографія: незначне посилення ехогенності мозку. Трансліюмінація черепа: обмежене вогнище зниженого світіння над правою скроневою ділянкою. Ліквор у нормі. Попередній діагностичний підсумок:*

- A. Пологова травма, субдуральний крововилив.
- B. Пологова травма, кефалогематома.
- C. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія.
- D. Внутрішньошлуночковий крововилив.

**50. У новонародженої дитини, яка потребувала реанімаційних заходів, зараз спостерігається центральний ціаноз, незважаючи на проведені оксигенотерапії вільним потоком 100-відсоткового кисню через маску, частоту серцевих скорочень 140 уд./хв і адекватність самостійного дихання. Який з перелічених заходів найбільше потрібен у цей момент?**

- A. ШВЛ.
- B. Тактильна стимуляція.
- C. Уведення налоксону.
- D. Уведення адреналіну.

**51. Дитина від третьої вагітності, других пологів, термін гестації – 29 тижнів, вага – 1050 г, ріст – 43 см. Після народження реагування на огляд відсутнє. Дифузний ціаноз. Гаспінг-дихання. ЧСС – 120 уд./хв. Яку патогенетичну терапію ви призначите?**

- A. Інтубувати дитину, ввести сурфактантзамісний препарат.
- B. Дати 100-відсотковий кисень і ввести простагландин E.
- C. Інтубувати дитину та розпочати ШВЛ.
- D. Провести тактильну стимуляцію дихання.

**52. У передчасно народженої дитини (гестаційний термін – 32 тижні) у першу добу спостерігаються значні ретракції, гранти, залежність від кисню – більше 60%. При рентгенологічному дослідженні виявлено значне зниження пневматизації, тіль серця майже не контуруються. Який діагноз у дитини?**

- A. РДС.
- B. Вроджена пневмонія.
- C. Синдром аспірації мезонію.
- D. Синдром витоку повітря.

**53. Доношена дитина вагою 4500 г плаче при пальпації та рухах правої руки. Рука звичайного кольору, в ділянці ключиці при пальпації кrepітація. Який метод обстеження необхідно вибрати для уточнення діагнозу?**

- A. Рентгенографію грудної клітки у фронтальній проекції.
- B. Рентгенографію правої плечової кістки.
- C. Огляд невролога.
- D. Огляд ортопеда.



**54. Дитина від третьої вагітності, других пологів, термін гестації – 42 тижні, вага тіла – 4200 г, ріст – 58 см. Оцінка за шкалою Апгар – 7–9 балів. На третю добу – кефалогематома 7×9 см. Які методи обстеження необхідно вибрати?**

- A. Рентген черепа, визначити час зсідання крові, протромбіновий, тромбіновий час.
- B. Рентген черепа, нейросонографію, коагулограму.
- C. КТГ, визначити кількість тромбоцитів, протромбіновий, тромбіновий час.
- D. Консультацію нейрохірурга, загальний аналіз крові, коагулограму.

**55. Відійшли інтенсивно забруднені меконієм навколоплідні води. Після народження голови проведено ретельне відсмоктування вмісту рота, глотки та носа. Після народження немовля негайно перенесене на реанімаційний стіл, під джерело променевого тепла. Шкіра бліда, м'язова гіпотонія, відсутність самостійного дихання. У цей момент потрібно:**

- A. Інтубувати трахею та відсмоктати вміст.
- B. Розпочати штучну вентиляцію легень за допомогою реанімаційного мішка та маски.
- C. Провести тактильну стимуляцію.
- D. Розпочати непрямий масаж серця.

**56. Дитина від першої вагітності, термін – 41 тиждень, вага при народженні 4000 г, оцінка за шкалою Апгар 1–7 балів, 5–7 балів. Стан погіршився через 6 годин: виражений синдром гіперзбудливості, кефалогематома в правій тім'язній області, розширена зіниця правого ока. Що спричинило такий стан?**

- A. Внутрішньоутробне інфікування.
- B. Гіпоксія плода.
- C. Епідуральний крововилив.
- D. Асфіксія під час пологів.

57. Дитина від другої вагітності, других пологів, гестаційний термін – 40 тижнів, вага тіла – 4000 г, ріст – 58 см. Кесарів розтин у зв'язку з відшаруванням плаценти. Шкіра бліда, пульс на периферійних судинах відсутній, ЧСС – 90 уд./хв, м'язовий тонус ослаблений, симптом «білої плями» – 6 сек. Визначте тактику лікування.

- A. Введення фізіологічного розчину в об'ємі 10 мл/кг протягом 5 хв.
- B. Введення альбуміну в об'ємі 10 мл/кг протягом 10 хв.
- C. Введення реополіглокіну в об'ємі 10 мл/кг протягом 5 хв.
- D. Введення плазми в об'ємі 10 мл/кг протягом 5 хв.

58. Дитина від другої, ускладненої вагітності (була загроза переривання), других пологів, термін гестації – 37 тижнів, вага – 2400 г, ріст – 50 см. Оцінка за шкалою Апгар – 7–9 балів. Після першого прикладання до груді у дитини блювота та пінисті виділення з ротової порожнини. Ввести шлуночковий зонд не вдалося. Яким є попередній діагноз?

- A. Вроджена аномалія розвитку – атрезія стравоходу.
- B. Вроджена пневмонія.
- C. Синдром аспірації амніотичної рідини.
- D. Вроджена вада. Висока кишкова непрохідність.

59. Після стимулювання слабкої пологової діяльності народилася дитина вагою 4,5 кг. Аналіз крові: еритроцити –  $6,2 \times 10^{12}$  /л, гемоглобін – 160 г/л, гематокрит – 0,59. Через 6 годин еритроцити –  $3,2 \times 10^{12}$  /л, гемоглобін – 100 г/л, гематокрит – 0,64. При обстеженні: ЧД – 56 за хв, ЧСС – 175 уд./хв, А/Т 34/16, середній – 18 мм рт. ст. Виберіть тактику лікування.

- A. Гемотрансфузія, гемостатична терапія.
- B. Вікасол, свіжозаморожена плазма.
- C. Рефортан, гепарин.
- D. Глюкокортикоїди, суха плазма.

60. При народженні у дитини констатовано перинатальну асфіксію, апное та брадикардію (ЧСС – 70 уд./хв). Було негайно почато штучну вентиляцію легень із 100-відсотковим киснем із застосуванням маски та мішка «Амбу». Через 30 секунд серцевий ритм не змінився. Яким має бути наступний крок?

- A. Тактильна стимуляція.
- B. Продовжити вентиляцію.

- C. Адреналін внутрішньовенно.
- D. Непрямий масаж серця.

*61. Дитина від другої ускладненої вагітності, других пологів, термін гестації – 37 тижнів, вага – 2400 г, ріст – 50 см. Оцінка за шкалою Апгар – 5–6 балів. З народження у дитини виражений ціаноз, який при кисневій інгаляції не зменшується. Сатурація на руці – 80–82%. Які діагностичні тести необхідно зробити дитині для виключення вродженої вади серця?*

- A. Гіпероксичний-гіпервентиляційний тест.
- B. УЗД серця.
- C. Рентген органів грудної клітки.
- D. ЕКГ.

*62. Дівчинка першої доби життя перебуває у реанімаційному відділенні на штучній вентиляції легень 8 годин. Зволоженість кисню – 60%. Дитина від третьої вагітності (перша та друга закінчилися зривами вагітності на початкових стадіях). Пологи відбулися на 39–40 тижні. Оцінка за шкалою Апгар – 6–7 балів. Після народження через 3 години стан дитини погіршився внаслідок посилення дихальної недостатності. Після огляду неонатолога та обстеження дитини було встановлено діагноз: СДР (синдром дихальних розладів). Для зменшення токсичності кисню дитині треба призначити:*

- A. Вітамін Є, еуфілін.
- B. Преднізолон.
- C. 4% розчин соди, преднізолон.
- D. Зменшити обсяг інфузійної терапії.

*63. Дівчинка від першої вагітності. У першій половині вагітності – токсикоз, у другій – загроза переривання (мати лікувала-ся стаціонарно). Пологи відбулися на 36–37 тижні. Вага дитини при народженні – 2150 г, ріст – 45 см. Оцінка за шкалою Апгар 5–6 балів. Після огляду неонатологом встановлено попередній діагноз: синдром дихальних розладів. Стан дитини тяжкий. Відповідно до протоколу реанімації новонароджених у родильному залі та в палаті інтенсивної терапії було проведено повний комплекс реанімаційних заходів. Дитині призначено режим кувезу. Якою має бути початкова концентрація кисню в кувезі (у/%)*

- A. 40.
- B. 30.

- C. 50.
- D. 60.

**64.** У доношеній дитини, шия якої при народженні була обвита пуповиною, на 1-й хв життя – тотальний ціаноз, апное, ЧСС – 80 уд./хв, м'язева гіпотонія і арефлексія. Ознак аспірації меконію немає. Після санації дихальних шляхів дихання не з'явилося. **Ваша наступна дія?**

- A. Введення адреналіну внутрішньовенно.
- B. ШВЛ за допомогою маски 100% O<sub>2</sub>.
- C. Інтубація трахеї та ШВЛ.
- D. Подразнення шкіри вдовж хребта.

**65.** У передчасно народженій дитини у 1 день життя спостерігається синдром гострого розладу дихання. За допомогою чого визначається його тяжкість?

- A. Шкали Апгар.
- B. Визначення частоти дихання.
- C. Транскутанного дослідження PO<sub>2</sub>.
- D. Шкали Сільвермана.

**66.** Дитина народилася від другої вагітності, що характеризувалася нефропатією II ступеня, других затяжних термінових пологів. Оцінка за шкалою Апгар – 5–7 балів, за шкалою Сільвермана – 4–5 балів. З народження дихання дитини нерівномірне, аритмічне, з незначими втягуваннями міжреберних проміжків, періодично виникає нападopodobний кашель. Під час годування у дитини стався напад вторинної асфіксії. З носа і рота – виділення. У легенях різнокаліберні вологі хрипи. При перкусії – чіткий легеневий звук. Який з перелічених заходів є найбільш ефективним?

- A. Дренажне положення.
- B. Кортикостероїди.
- C. Ендотрахеальне введення сурфактанту.
- D. Відсмоктування вмісту верхніх дихальних шляхів.

**67.** У новонародженого з терміном гестації 31 тиждень спостерігаються гіпотонія та пригнічення свідомості. Гематокрит – 35%, при загальному аналізі ліквору виявлено підвищену кількість

*еритроцитів, білка та знижений вміст глюкози. Ці дані відповідають клінічній картині:*

- A. Сепсису.
- B. Менінгіту.
- C. Внутрішньочерепного крововиливу.
- D. Внутрішньоутробного інфікування.

*68. Дитина народилася в стані асфіксії тяжкого ступеня. Проведено санацію дихальних шляхів, тактильну стимуляцію дихання шляхом подразнення ступні. Ефект відсутній. Якою повинна бути наступна дія лікаря?*

- A. Штучна вентиляція легень за допомогою реанімаційного мішка та маски.
- B. Штучна вентиляція легень через інкубаційну трубку.
- C. Поплескування по сідницях.
- D. Подразнення шкіри вздовж хребта.

*69. Стан новонародженого різко погіршився. Шкіра стала блідою, з мрамуровим відтінком. Пульс слабкий на нижніх кінцівках, ритм галопу, гепатомегалія, у легенях вологі хрипи. Яких заходів необхідно взяти негайно?*

- A. Внутрішньовенне введення еуфіліну.
- B. Внутрішньовенне введення фуросеміду.
- C. Внутрішньовенне введення дігоксину.
- D. Киснева терапія.

*70. Проведено кесарів розтин. Який препарат потрібно ввести дитині, народженій у стані асфіксії при відсутності самостійного дихання на першій хвилині життя?*

- A. Натрію бікарбонат.
- B. Налоксону гідрохлорид.
- C. Кофеїн-бензоат натрію.
- D. Етимізол.

*71. Народився хлопчик, термін гестації – 42 тижні. Навколоплідні води з домішками мезонію. Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині – 4 бали, на 5-й – 5 балів. Зафіксовано ознаки синдрому дихальних розладів, аускультативно в легенях прослуховуються інтенсивні вологі хрипи. При рентгенологічному обстеженні спо-*

*стерігаються зливні вогнища ущільнення легеневої тканини. Який діагноз найбільш вірогідний?*

- A. Розсіяні ателектази легенів.
- B. Аспіраційний синдром.
- C. Вроджена пневмонія.
- D. Черепно-мозкова травма.

*72. При пологах було застосовано акушерські щипці. Під час огляду дитини після закінчення 6-ї години від народження зафіксовано асиметричний рефлекс Моро правої руки. Дитина ціанотична, дихання утруднене. Живіт не задіяний в акті дихання, під час аускультатії спостерігається послаблення дихання з правої боку. Який діагноз найбільш вірогідний?*

- A. Трансезофагеальна нориця.
- B. Респіраторний дистрес-синдром.
- C. Правосторонній параліч діафрагми.
- D. Аспірація мезонієм.

*73. Термін вагітності – 39 тижнів. Дитина народилася вагою 3500 г, ростом 54 см. Загальний стан при народженні – середньої тяжкості, 5 балів за шкалою Апгар на 1-й хвилині. Тяжкість стану обумовлена гострою асфіксією. Після проведення первинної реанімаційної допомоги з'явилось самостійне дихання, ЧСС – 110 уд./хв, спостерігається акроціаноз. Що буде наступною дією лікаря?*

- A. Штучний масаж серця.
- B. Інтубація трахеї.
- C. Додаткова оксигенація.
- D. Відсмоктування слизу з верхніх дихальних шляхів.

*74. Дитина народилася з тяжкою асфіксією, обумовленою меко-ніальною аспірацією. Загальний ціаноз, спонтанного дихання немає. ЧСС – 90 уд./хв без тенденції до зростання. З чого потрібно розпочати реанімацію?*

- A. Зі штучної вентиляції легень.
- B. Відсмоктування вмісту трахеї.
- C. Закритого масажу серця.
- D. Інтубації трахеї.

*75. Народилася доношена дівчинка від другої вагітності із загрозою переривання на 25–27 тижнях та хронічною фетоплацентар-*

*ною недостатністю. В пологах: одноразове туге обвивання шії дитини пуповиною, утруднене виведення плечиків. Після народження на 1-й хвилині: дихання відсутнє, ЧСС – 50 уд./хв, тотальний ціаноз, атонія, арефлексія. Якою буде оцінка за шкалою Апгар?*

- A. 0 балів.
- B. 3 бали.
- C. 1 бал.
- D. 4 бали.

**76. При проведенні первинної реанімації новонароджених можна використовувати такі препарати:**

- A. Адреналін, розчин натрію хлориду (0,9%), гідрокарбонат, налоксон.
- B. Кокарбоксилазу, вітамін С, глюкозу, преднізолон.
- C. Адреналін, глюкозу, трисамін, допмін.
- D. Атропін, альбумін, натрію гідрокарбонат, допмін, свіжозаморожену плазму.

**77. Дитина народилася від других пологів, гестаційний термін – 41–42 тижні. Крик відсутній. Дихальні рухи аритмічні, ЧСС – 110 уд./хв Шкірні покриви з ціанотичним відтінком. У навколоплідних водах домішки меконію. Який захід має бути першочерговим?**

- A. Оксигенотерапія вільним потоком.
- B. Інтубація трахеї з відсмоктуванням слизу.
- C. Тактильна стимуляція.
- D. Штучна вентиляція легень.

**78. Проведено кесарів розтин. Анестезія – ендотрахеальний наркоз, базовий анестетик – тіопентал натрію. Дихання та рефлексії у новонародженого відсутні. Шкіра та слизові оболонки рожеві. Тони серця ритмічні, ЧСС – 120 уд./хв. Яким є найбільш вірогідний діагноз?**

- A. Гостра асфіксія внаслідок відшарування плаценти.
- B. Хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода.
- C. Гостра асфіксія внаслідок аспірації навколоплідних вод.
- D. Наркотична депресія плода.

**79. Непрямий масаж серця роблять при:**

- A. Серцевій аритмії.
- B. ЧСС – 80 уд./хв.

С. ЧСС – 100 уд./хв.

Д. ЧСС – 60 уд./хв.

**80. В Україні правила проведення первинної реанімації новонародженого визначаються відповідно до:**

А. Кваліфікації лікаря.

В. Первинної спеціалізації лікаря.

С. Наказу №194 МОЗ України.

Д. Наказу №312 МОЗ України.

**81. При багатоплідній вагітності для проведення первинної реанімації новонароджених в пологовій залі необхідна присутність:**

А. Однієї реанімаційної бригади.

В. Двох реанімаційних бригад.

С. Трьох реанімаційних бригад.

Д. Реанімаційних бригад, кількість яких відповідає кількості дітей, які мають народитися.

**82. Потреба в первинній реанімації новонародженого визначається за:**

А. Показниками меконіального забруднення, дихання, м'язового тонусу, кольору шкіри.

В. Шкалою Апгар.

С. Показниками КЛС і газового складу крові.

Д. Шкалою Сільвермана – Даунса.

**83. Під час первинної реанімації новонародженого при відсмоктуванні вмісту рото- і носоглотки санацію проводять у такій послідовності:**

А. Спочатку – з носових ходів, потім – з рота.

В. Спочатку – з рота, потім – з носових ходів.

С. У будь-якій послідовності.

Д. Санація не проводиться.

**84. При забрудненні навколоплідних вод меконієм санацію дихальних шляхів новонародженого проводять:**

А. Шляхом перкусійного масажу грудної клітки, нахиливши дитину вниз головою.

В. Через катетер, введений по інтубаційній трубці.



- C. Через катетер, введений безпосередньо до трахеї шляхом прямої ларингоскопії.
- D. Безпосередньо через інтубаційну трубку.

**85. При народженні у дитини спонтанне дихання, ЧСС–110 – уд./хв. Первинна реанімація передбачає:**

- A. Непотрібність реанімаційних заходів.
- B. ШВЛ.
- C. Непрямий масаж серця.
- D. Непрямий масаж серця та ШВЛ.

**86. При народженні у дитини відсутнє спонтанне дихання, ЧСС – 40 – уд./хв. Первинна реанімація передбачає:**

- A. Непотрібність реанімаційних заходів.
- B. ШВЛ.
- C. Непрямий масаж серця.
- D. Непрямий масаж серця та ШВЛ.

**87. При проведенні новонародженому непрямого масажу серця і респіраторної підтримки в пологовій залі співвідношення компресій грудної клітки до частоти ШВЛ становить:**

- A. 1 : 1.
- B. 2 : 1.
- C. 3 : 1.
- D. 4 : 1.

**88. Під час первинної реанімації новонародженого допускають застосування такого препарату, як:**

- A. Норадреналін.
- B. Адреналін.
- C. Добутрекс.
- D. Атропін.

**89. Під час первинної реанімації новонародженого допускають застосування такого препарату, як:**

- A. Аскорбінова кислота.
- B. АТФ.
- C. Кокарбоксілаза.
- D. Натрію гідрокарбонат.

**90. При РДС дихальні розлади можуть супроводжуватися:**

- A. Судомами.
- B. Роздуванням крил носа.
- C. Мармуровістю шкіри.
- D. Монотонним криком.

**91. Тяжкість РДС оцінюють за шкалою:**

- A. Апгар.
- B. АРАСНІ-2.
- C. Дабіна – Джонса.
- D. Сільвермана – Даунса.

**92. Допомогу при РДС здійснюють шляхом підтримки:**

- A. Позитивного тиску в кінці видиху в дихальних шляхах.
- B. Високих концентрацій кисню.
- C. Режиму гіпервентиляції.
- D. Режиму високочастотної вентиляції.

**93. Правильне положення дитини при проведенні первинної реанімації:**

- A. Підвищене положення голови.
- B. Голова помірно нахилена назад.
- C. Голова сильно нахилена назад.
- D. Голова нахилена до грудей.

**94. Вагусний рефлекс може призвести до:**

- A. Апноє.
- B. Падіння ЧСС і апноє.
- C. Падіння ЧСС.
- D. блювоти.

**95. Вага дитини – 3 кг. Яку дозу адреналіну концентрації 1 : 10000 ви призначите внутрішньовенно при первинній реанімації?**

- A. 0,3 мл.
- B. 0,1 мл.
- C. 0,2 мл.
- D. 0,4 мл.

**96. У дитини гаспінг-дихання. Якими будуть ваші дії?**

- A. Ритмічні натискування на грудну клітку.
- B. Інтубація трахеї.
- C. ШВЛ за допомогою реанімаційного мішка та маски.
- D. Внутрішньовенне введення адреналіну.

**97. Після тактильної стимуляції з'явилося спонтанне дихання, ЧСС – 90 за хвилину. Ваші наступні дії:**

- A. Спостерігати.
- B. Провести ШВЛ за допомогою маски та реанімаційного мішка.
- C. Дати струмінь кисню.
- D. Зробити закритий масаж серця.

**98. При первинній реанімації через який час після початку ШВЛ необхідно підрахувати ЧСС?**

- A. Через 15 с.
- B. Через 30 с.
- C. Через 1 хв.
- D. Після 2–3 дихальних рухів.

**99. ЧСС при проведенні ШВЛ – 90 уд./хв і продовжує збільшуватись. Ваша тактика?**

- A. Зробити закритий масаж серця.
- B. Провести інтубацію трахеї.
- C. Продовжити ШВЛ.
- D. Зупинити ШВЛ.

**100. Дитина важить 4 кг. Яку дозу натрію гідрокарбонату (4,2% в мл/кг) ви призначите?**

- A. 16 мл.
- B. 12 мл.
- C. 8 мл.
- D. 20 мл.

**Відповіді**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B	D	A	C	D	A	A	B	C	B

11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
B	C	A	B	A	A	D	B	A	C

21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
C	A	A	A	B	A	B	B	C	B

31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
C	B	C	D	A	C	A	A	B	C

41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
D	D	A	A	A	A	D	A	A	A

51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
A	A	A	B	A	C	A	A	A	D

61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
B	A	B	D	D	D	C	A	B	B

71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
B	C	C	B	C	A	B	D	D	D

81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
D	A	B	D	A	D	C	B	D	B

91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
D	A	B	C	A	C	C	B	D	A

## Розділ 13

### Глосарій

<b>АДФ</b>	Аденозиндифосфорна кислота
<b>АОЗ</b>	Антиоксидантний захист
<b>АТФ</b>	Аденозинтрифосфорна кислота
<b>АФК</b>	Активні форми кисню
<b>ВІТН</b>	Відділення інтенсивної терапії новонароджених
<b>ВІТ</b>	Відділення інтенсивної терапії
<b>ВООЗ</b>	Всесвітня організація охорони здоров'я
<b>ВШК</b>	Внутрішньошлуночкові крововиливи
<b>ГІЕ</b>	Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія
<b>ГРЗ</b>	Гострі респіраторні захворювання
<b>ДІ</b>	Довірчі інтервали
<b>ДМКЛ</b>	Дитяча міська клінічна лікарня
<b>ДН</b>	Дихальна недостатність
<b>ДНК</b>	Дезоксирибонуклеїнова кислота
<b>ДР</b>	Дихальні розлади
<b>ДЦП</b>	Дитячий церебральний параліч
<b>ЕЕГ</b>	Електроенцефалографія
<b>ЕХ</b>	Ентеральне харчування
<b>ЗВУР</b>	Затримка внутрішньоутробного розвитку
<b>КЛС</b>	Кислотно-лужний стан
<b>КСШ</b>	Коефіцієнт співвідношення шансів

<b>КТ</b>	Комп'ютерна томографія
<b>КФК-ВВ</b>	Мозкова фракція креатинфосфаткінази
<b>ЛДГ</b>	Лактатдегідрогеназа
<b>М</b>	Середнє значення
<b>МКХ-10</b>	Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
<b>МРТ</b>	Магнітно-резонансна томографія
<b>НСГ</b>	Нейросонографія
<b>НСЕ</b>	Нейроспецифічна енoлаза
<b>ОА</b>	Оксид азоту
<b>ПВЛ</b>	Перивентрикулярна лейкомаляція
<b>ПОЛ</b>	Перекисне окислення ліпідів
<b>РДС</b>	Респіраторний дистрес-синдром
<b>РНК</b>	Рибонуклеїнова кислота
<b>САТ</b>	Середній артеріальний тиск
<b>СДГ</b>	Сукцинатдегідрогеназа
<b>СДПТВ</b>	Самостійне дихання з позитивним тиском на видиху
<b>СДР</b>	Синдром дихальних розладів
<b>СКВ</b>	Стандартне (середньоквадратичне) відхилення
<b>СПОН</b>	Синдром поліорганної недостатності
<b>УЗД</b>	Ультразвукове дослідження
<b>ФР</b>	Фактори ризику
<b>цГМФ</b>	Циклічний гуанозинмонофосфат
<b>ЦНС</b>	Центральна нервова система
<b>ЦРЛ</b>	Центральна районна лікарня
<b>ЧД</b>	Частота дихання
<b>ЧСС</b>	Частота серцевих скорочень
<b>ШВЛ</b>	Штучна вентиляція легень
<b>ШНПМ</b>	Шкала нейроповедінкового моніторингу
<b>Vad</b>	Ген Vad

<b>Vax</b>	Ген Vax
<b>Vcl-2</b>	Онкоген Vcl-2
<b>bcl-xl</b>	Онкоген bcl-xl
<b>BDNF</b>	Нейротрофічний фактор головного мозку
<b>BB</b>	Буферні основи крові
<b>BE</b>	Надлишок буферних основ
<b>Cl-</b>	Іонізований хлор
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Іонізований кальцій
<b>CD95 APO-1/Fas</b>	Ген CD95 APO-1/Fas
<b>CPAP</b>	Режим постійного позитивного тиску в дихальних шляхах
<b>DR 5</b>	Проапоптотичний фактор
<b>Dx</b>	Варіаційний розмах
<b>Fe<sup>2+</sup></b>	Залізо
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Фракція кисню, який вдихається
<b>FLOW CYCLED ASS/CONT</b>	Циклічна потокова допоміжна контрольована вентиляція легень
<b>GSTM1</b>	Ген GSTM1
<b>GSTs</b>	Глутатіон-S-трансфераза
<b>GSTT1</b>	Ген GSTT1
<b>Hb</b>	Гемоглобін
<b>Ht</b>	Гематокрит
<b>IL-8</b>	Інтерлейкін IL-8
<b>IL-10</b>	Інтерлейкін IL-10
<b>IL-1β</b>	Інтерлейкін IL-1β
<b>IL-6</b>	Інтерлейкін IL-6
<b>K+</b>	Іонізований калій
<b>Me</b>	Медіана
<b>Na<sup>+</sup></b>	Іонізований натрій

<b>NO<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Нітрити
<b>NO<sub>2</sub> : OH</b>	Пероксинітрити
<b>NO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	Нітрати
<b>NOS</b>	Синтетаза оксиду азоту
<b>O<sub>2</sub></b>	Кисень
<b>PvO<sub>2</sub></b>	Парціальний тиск кисню у венозній крові
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Парціальний тиск кисню в артеріальній крові
<b>PvCO<sub>2</sub></b>	Парціальний тиск вуглекислого газу у венозній крові
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові
<b>pH</b>	Показник логарифма концентрації водневих іонів
<b>PEEP</b>	Позитивний тиск у кінці видиху
<b>PSV</b>	Вентиляція легень з контролем тиску
<b>R</b>	Коефіцієнт кореляції
<b>Sa O<sub>2</sub></b>	Насичення гемоглобіну киснем в артеріальній крові, яке вимірюється методом пульсоксиметрії
<b>SB</b>	Стандартний бікарбонат
<b>SIMV/IMV</b>	Циклічна за часом допоміжна контрольована вентиляція з обмеженням за тиском
<b>SIMV/PSV</b>	Циклічна за часом допоміжна контрольована вентиляція з обмеженням за об'ємом
<b>TNF</b>	Фактор некрозу клітин
<b>VEGF</b>	Васкулоендотеліальний фактор росту



## Додатки

**Таблиця 14.1.** Рекомендовані розміри ендотрахеальних трубок і глибина їх уведення відповідно до ваги новонароджених та гестаційного терміну

Маса тіла, г	Гестаційний термін, тижнів	Розмір трубки, мм*	Глибина введення від верхньої губи, см
< 1000,0	< 28	2,5	6,5 – 7
1000,0 – 2000,0	28 – 34	3,0	7 – 8
2000,0 – 3000,0	34 – 38	3,5	8 – 9
> 3000,0	> 38	3,5-4,0	> 9

Примітка:

\* внутрішній діаметр трубки.

**Таблиця 14.2.** Шкала Апгар

Показники	0 балів	1 бал	2 бали
Частота серцевих скорочень	Серцебиття відсутнє	Менше 100 за 1 хвилину	100 за 1 хвилину і більше
Дихання	Відсутнє	Слабкі, неритмічні дихальні рухи	Адекватне, гучний крик
М'язовий тонус	Відсутній	Незначна флексія кінцівок	Добра флексія кінцівок, активні рухи
Рефлекторне реагування на відсмоктування рідини з верхніх дихальних шляхів і тактильну стимуляцію	Відсутнє	Гримаса	Крик, кашель або чхання
Шкіра	Бліда або центральний ціаноз	Тулуб рожевий, ціаноз кінцівок	Рожева або локальний ціаноз

Таблиця 14.3. Класифікація неонатальної енцефалопатії

Ознаки \ Стадії	I (легка)	II (середньої тяжкості)	III (тяжка)
Свідомість	<b>Збудливість*</b>	<b>Пригнічення</b>	<b>Кома</b>
Тонус	<b>Норма або**</b> незначно порушений (гіпо/гіпер)	<b>Помірно порушений</b> (гіпотонія або дистонія)	<b>Значно порушений</b> (гіпотонія)
Смокотання	<b>Норма або**</b> порушене	<b>Пригнічене</b>	<b>Відсутнє</b>
Фізіологічні рефлекс	Підсилені	<b>Пригнічені</b>	<b>Відсутні</b>
Судоми	<b>Немає</b>	Наявні	Наявні
Стовбурові рефлекс	<b>Норма</b>	<b>Норма</b>	<b>Порушені</b>
Дихання	Тахіпноє	Періодичні апное	<b>Тяжкі апное</b>

Примітки:

\* наявність симптомів, виділених жирним шрифтом, є обов'язковою для діагностування певної стадії енцефалопатії;

\*\* необхідна наявність однієї із зазначених двох ознак, окрім симптомів підвищеної збудливості, щоб діагностувати 1 стадію енцефалопатії (енцефалопатію легкого ступеня).

Таблиця 14.4. Чинники ризику при необхідності реанімації новонароджених

### Допологові

<p><b>Цукровий діабет у матері</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Артеріальна гіпертензія вагітних</li> <li>• Хронічна гіпертонічна хвороба</li> <li>• Анемія або ізоімунізація</li> <li>• Кровотечі у другому або третьому триместрі вагітності</li> <li>• Інфекція у матері</li> <li>• Серцева, ниркова, легенева, неврологічна патологія або захворювання щитовидної залози у матері</li> <li>• Багатоводдя або маловоддя</li> <li>• Передчасний розрив оболонок плода</li> <li>• Смерть плода або новонародженого в анамнезі</li> </ul>	<p><b>Переношена вагітність</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Багатоплідна вагітність</li> <li>• Невідповідність розмірів плода терміну вагітності</li> <li>• Лікування матері з використанням таких препаратів: <ul style="list-style-type: none"> <li>- літію карбонату</li> <li>- магнію сульфату</li> <li>- адреноблокаторів</li> </ul> </li> <li>• Наркоманія у матері</li> <li>• Аномалії розвитку плода</li> <li>• Знижена активність плода</li> <li>• Відсутність допологового медичного огляду</li> <li>• Вік матері менше 16 або більше 35 років</li> </ul>
---	--

## Закінчення таблиці 14.4

## Інтранатальні

<p><b>Невідкладний кесарів розтин</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Накладання щипців або вакуумна екстракція плода</li> <li>• Тазове або інші аномальні передлежання плода</li> <li>• Передчасні пологи</li> <li>• Індуковані / стрімкі пологи</li> <li>• Хоріоамніоніт</li> <li>• Тривалий безводний період (<math>\geq 18</math> год)</li> <li>• Тривалий перший період пологів (<math>&gt; 24</math> годин)</li> <li>• Тривалий другий період пологів (<math>&gt; 2</math> годин)</li> </ul>	<p><b>Брадикардія плода</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Загрозливий характер серцевого ритму плода</li> <li>• Використання наркозу</li> <li>• Маткова тетанія</li> <li>• Призначення матері наркотичних анальгетиків протягом 4 годин до народження дитини</li> <li>• Меконіальне забруднення навколоплідних вод</li> <li>• Випадіння пуповини</li> <li>• Відшарування плаценти</li> <li>• Передлежання плаценти</li> </ul>
---	--

### Додаток А. Базовий перелік витратних матеріалів та лікарських засобів для первинної реанімації новонароджених

#### Обладнання для відсмоктування

1. Гумова груша (лише індивідуальна)
2. Електричний/механічний відсмоктувач із системою трубок
3. Катетери для відсмоктування: 5F або 6F, 8F, 10F або 12F
4. Шлунковий зонд 8F і 20-мл шприц
5. Аспіратор меконію

#### Обладнання для штучної вентиляції легень і кисневої терапії

1. Мішок для реанімації новонароджених із клапаном обмеження тиску або манометром (мішок повинен забезпечувати поступання 90–100-відсоткового кисню)
2. Лицеві маски двох розмірів з м'якими краями (для доношених і недоношених дітей)
3. Комплект кисневих трубок

## Закінчення додатку А

### Інше

1. Рукавички і відповідні особисті захисні засоби
2. Нагріті пелюшки та одяг (шапочка, шкарпетки)
3. Валик під плечі
4. Неонатальний стетоскоп
5. Лейкопластир завширшки 1-1,5 см
6. Ножиці

## Додаток Б. Додаткові прилади, витратні матеріали та ліки для повної реанімації новонароджених

### Обладнання для інтубації

1. Ларингоскоп з прямими клинками, №0 (для недоношених дітей) і №1 (для доношених)
2. Запасні лампочки і батарейки для ларингоскопа
3. Одноразові ендотрахеальні трубки внутрішнім діаметром 2,5; 3,0; 3,5; 4,0 мм
4. Стиллет [провідник]

### Медикаменти

1. Адреналін – 1:10000 (0,1 мг/мл)
2. Фізіологічний розчин – 100 або 250 мл
3. Натрію гідрокарбонат – 4,2% (5 мекв/10 мл)
4. Налоксону гідрохлорид – 0,4 мг/мл (1-мл ампули) або 1,0 мг/мл (2 мл ампули)

### Набір для катетеризації вени пуповини

1. Стерильні рукавички
2. Стерильний скальпель або стерильні ножиці
3. Розчин йодалкоголю
4. Пупкова лігатура
5. Пупкові катетери 3,5F та 5F
6. Шприци: 1, 3, 5, 10 і 20 мл
7. Голки: 25, 21 і 18 G
8. Триходовий запірний кран (за можливості)

### Інше

1. Прозорі поліетиленові харчові мішки (плівка)
2. Ротоглоткові повітроводи (розміри: 0, 00 і 000 або довжиною 30, 40 і 50 мм)

## Додаток В. Карта первинної реанімації новонароджених

## КАРТА ПЕРВИННОЇ РЕАНІМАЦІЇ НОВОНАРОДЖЕНОГО

(заповнюється на кожну дитину, якій надавали будь-яку реанімаційну допомогу незалежно від її обсягу)

Температура в пологовій кімнаті/операційній \_\_\_\_\_

Прізвище \_\_\_\_\_

Дата народження \_\_\_\_\_ Час народження \_\_\_\_\_

Приблизна маса \_\_\_\_\_ г Стать \_\_\_\_\_

Реанімацію розпочато: (год:хв) _____ Реанімацію закінчено: (год:хв) _____ Перинатальний анамнез: _____	Час переносу на реанімаційний стіл _____						
	Вік (хв)	ЧСС	М'язовий тонус	Рефлекторна реакція	Колір шкіри	Дихання	Разом
	А 1						
	П 5						
	Г 10*						
	А 15*						
Р 20*							

\* визначають, якщо оцінка на 5 хвилинні &lt; 7 балів.

НАВКОЛОПЛІДНІ ВОДИ:  Чисті  Забруднені меконіємНОВОНАРОДЖЕНІЙ:  Активний  Неактивний (↓ дихання, ↓ тонуус або ЧСС < 100/хв)

Втручання	Початок (год : хв)	Кінець (год : хв)	Виконавець	Особливості
<input type="checkbox"/> Відсмоктування ◦ Катетер ◦ Гумова груша				Разом хвилин: Розмір катетера:
<input type="checkbox"/> ШВЛ мішком і маскою				Разом хвилин:
<input type="checkbox"/> Вільний потік кривією ( л/хв.)				Разом хвилин:
<input type="checkbox"/> Інтубація трахеї				Розмір ЕТТ: ◦ 2,5 ◦ 3,0 ◦ 3,5 ◦ 4,0
<input type="checkbox"/> Інтубація і ШВЛ				Разом хвилин:
<input type="checkbox"/> Інтубація/ лише відсмоктування				Разом хвилин:
<input type="checkbox"/> Шлунковий зонд: ◦ Так ◦ Ні				
<input type="checkbox"/> Непрямий масаж серця				Разом хвилин:
<input type="checkbox"/> Катетеризація вени пуповини				Розмір катетера: ◦ 3,5 ◦ 5

## Додатки

Медикаменти	Час введення/ Кількість	Час введення/ Кількість	Показання
<input type="checkbox"/> Адреналін 0,01% ◦ Ендотрахеально 0,3-1,0 мл/кг ◦ Внутрішньовенно 0,1-0,3 мл/кг			
<input type="checkbox"/> Кровозамінник 0,9% розчин NaCl Внутрішньовенно повільно 10 мл/кг			
<input type="checkbox"/> 4,2% розчин натрію гідрокарбонату Внутрішньовенно повільно 4 мл/кг			

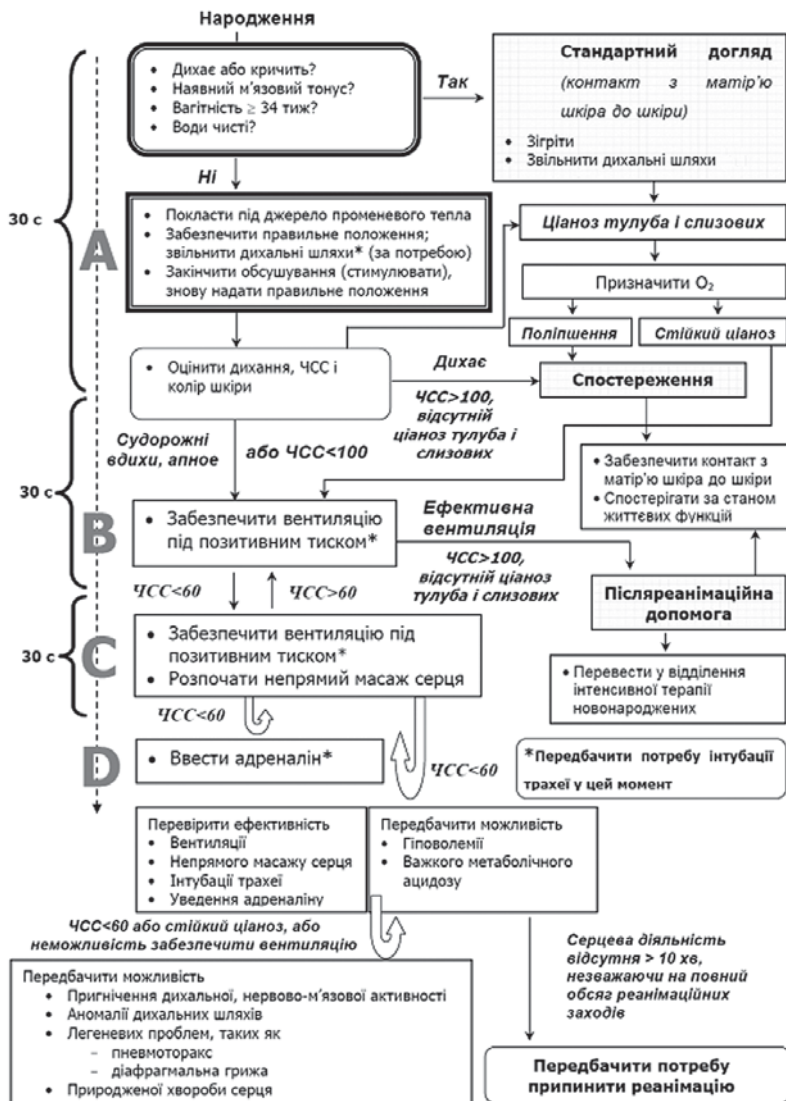
Клінічні симптоми	Час (год : хв)	Стан на момент закінчення реанімації
Самостійне дихання		<input type="checkbox"/> Задовільний <input type="checkbox"/> Середньої важкості <input type="checkbox"/> Важкий <input type="checkbox"/> Термінальний <input type="checkbox"/> Смерть
Перша гримаса		
Збільшення ЧСС		
Зменшення центрального ціанозу		
Підготовка приміщення:	Обладнання: _____	
	Відповідальний за підготовку: _____	
Прізвища та підписи осіб, які проводили реанімацію:		

### Післяреанімаційна допомога

I. ◦ Дитину викладено на грудну клітку матері						◦ Година:		
◦ Перше грудне годування						◦ Година:		
Час після народження	Показник	ЧД	Центральний ціаноз	Ретракції/Стогін	ЧСС	Рухова активність	Температура (°C)	Сеча
	15 хв		<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні		<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні		-
	30 хв		<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні		<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні		<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні
	45 хв		<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні		<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні		-
	60 хв		<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні		<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні		<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні
	90 хв		<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні		<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні		-
120 хв		<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні		<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні		<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні	
Вжиті заходи		◦ Вільний потік кисню			◦ Година	◦ Тривалість (год/хв)		
		◦ Переведено у відділення						

II. ◦ Дитину переведено у неонатальне відділення/ ВІТН						◦ Година:		
Стан на момент переведу у відділення:				Самостійне дихання: <input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні				
◦ Середньої важкості				r <sup>с</sup> ____ ЧД (ЧВ) ____ SpO <sub>2</sub> ____ % ЧСС ____				
◦ Важкий				АТ ____ / ____ САТ ____ мм рт. ст.				
◦ Термінальний				Глюкоза крові:		Нт:		

## Додаток Г. Алгоритм реанімації новонароджених

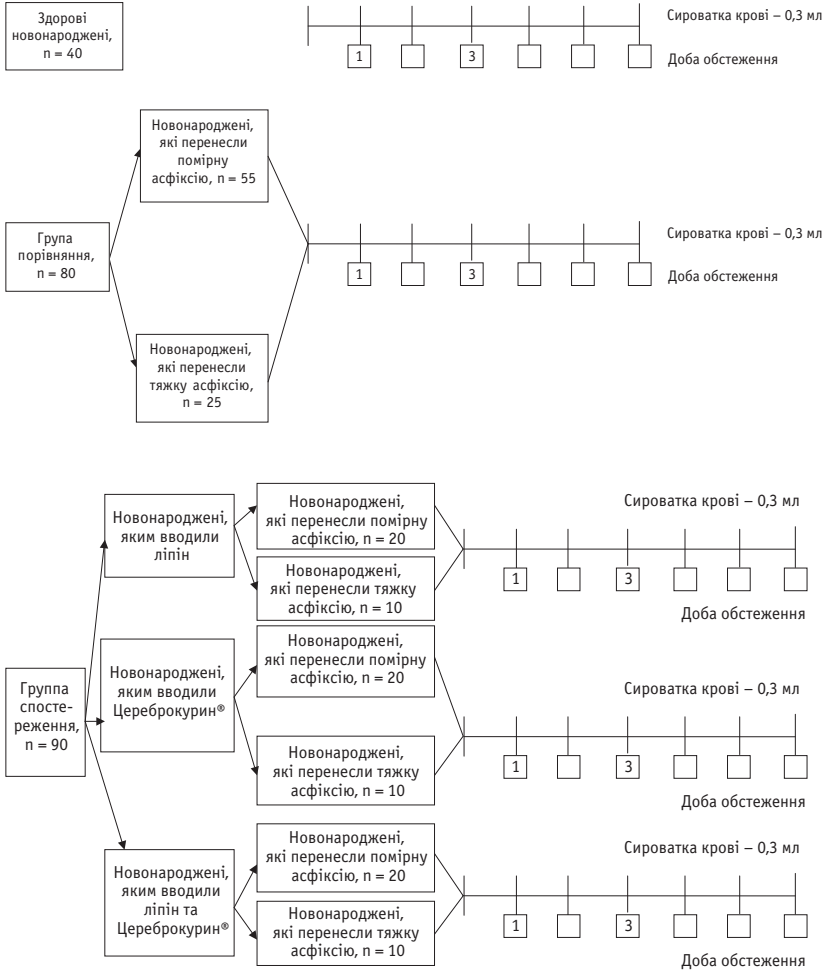






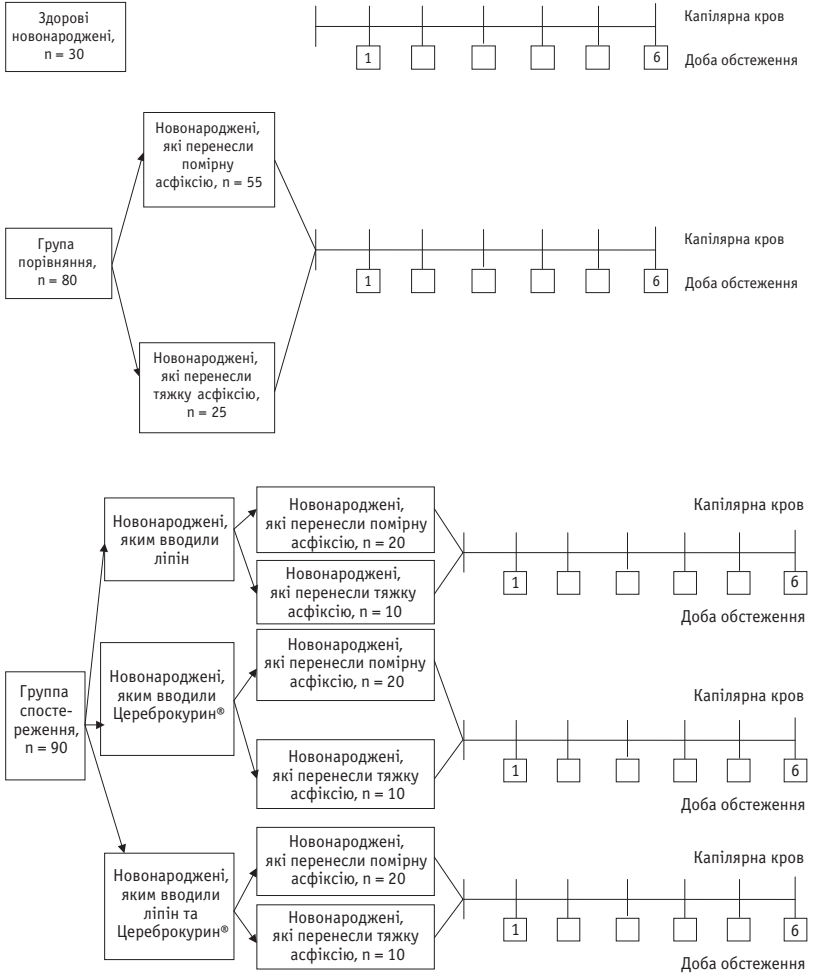
**Додаток Е**

**Дні взяття сироватки крові для визначення загальної активності лактатдегідрогенази**



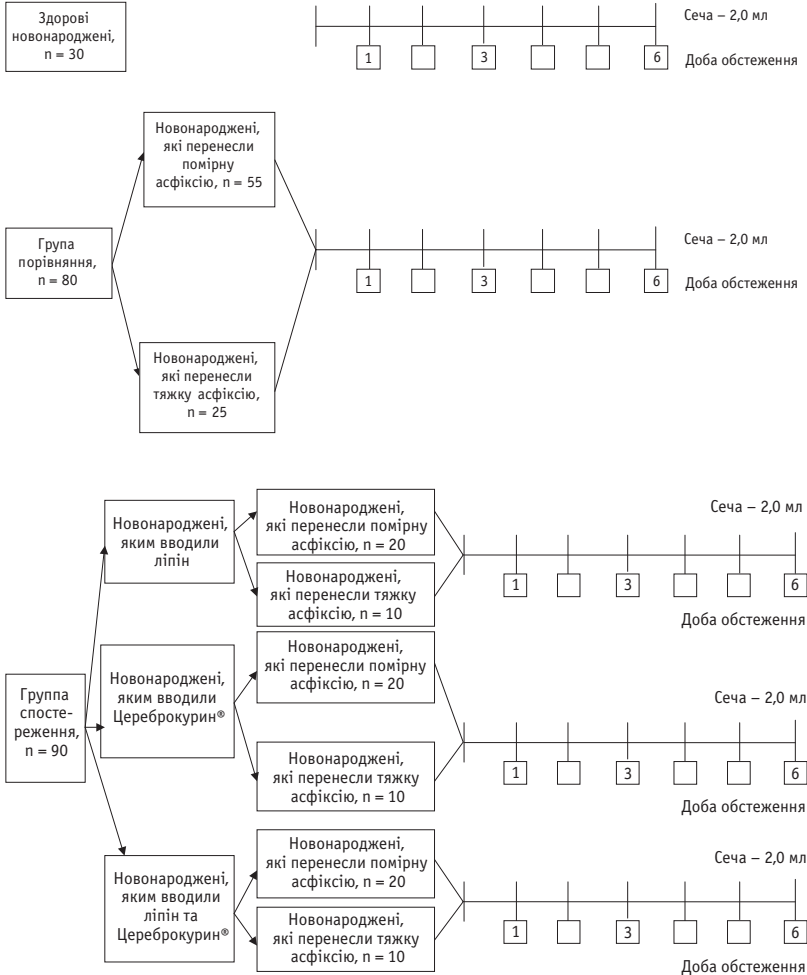
**Продовження додатка Е**

**Дні взяття периферійної крові для визначення активності ферменту сукцинатдегідрогенази лімфоцитів у дітей, які перенесли асфіксію**



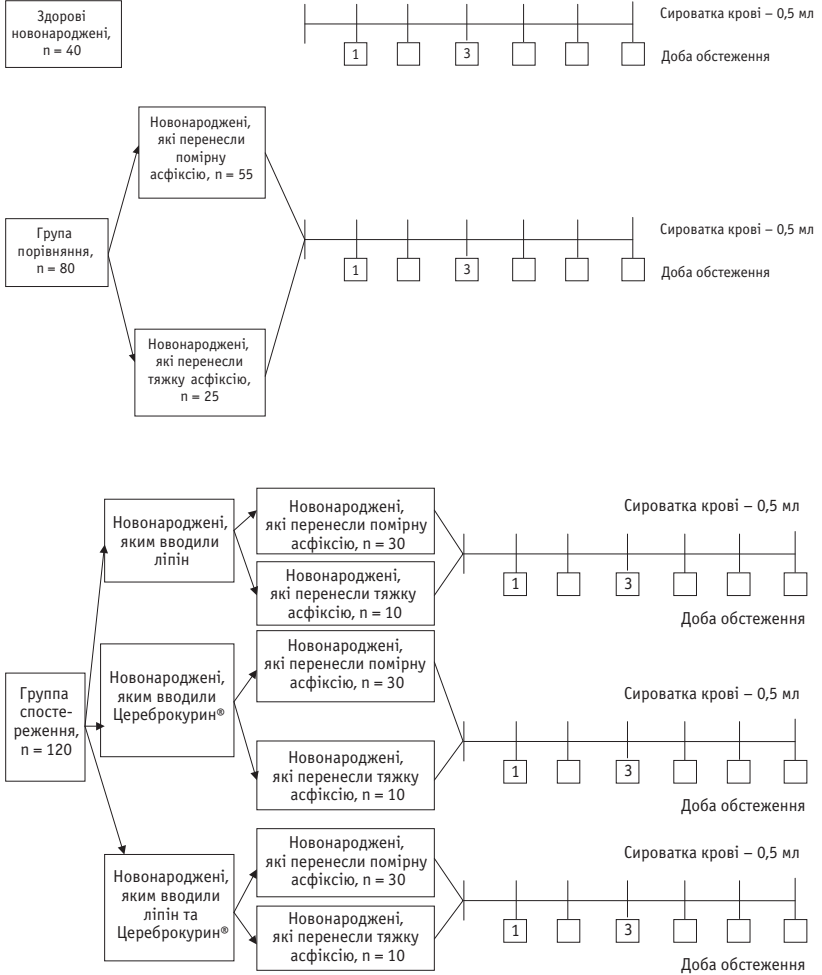
**Продовження додатка Е**

**Дні взяття сечі для визначення сумарного вмісту метаболітів – нітритів ( $\text{NO}_2^-$ ) та нітратів ( $\text{NO}_3^-$ ) – у новонароджених, які перенесли асфіксію**



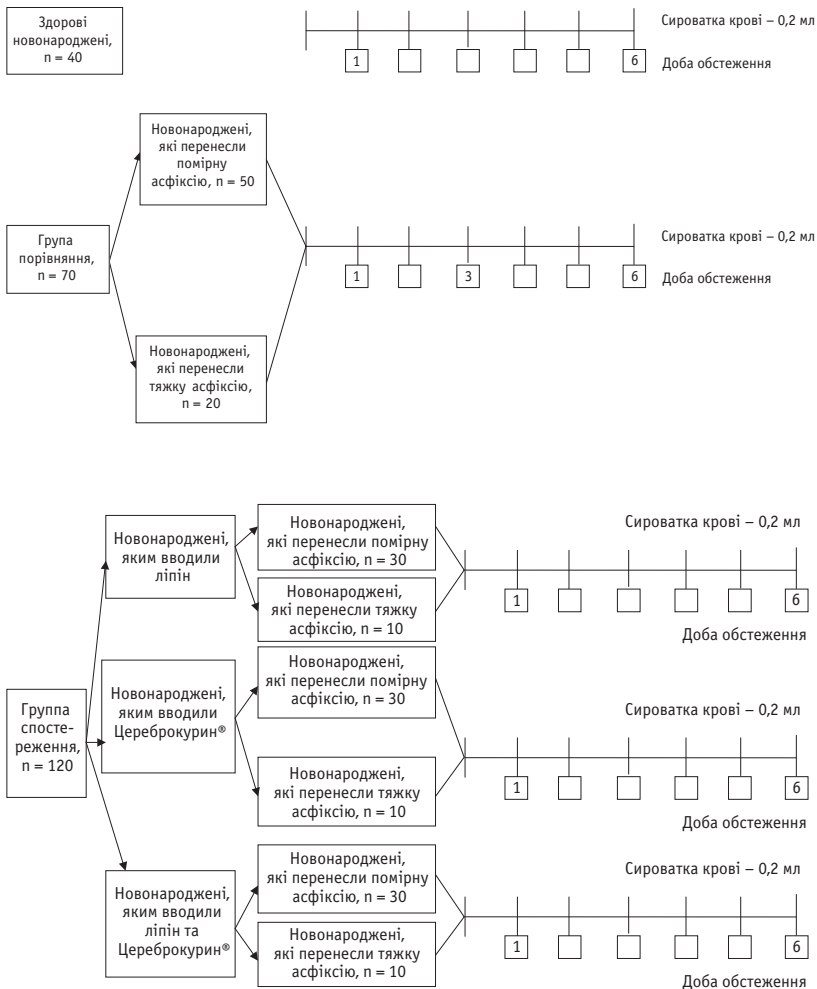
**Продовження додатка Е**

**Дні взяття венозної крові для визначення вмісту нейроспецифічної енолази у новонароджених, які перенесли асфіксію**



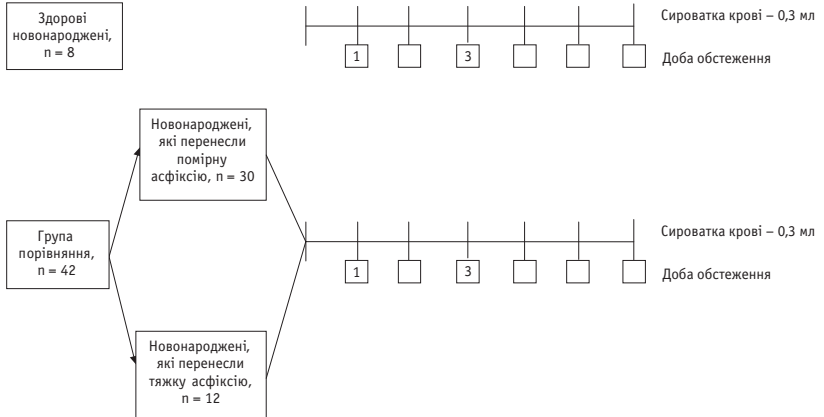
**Продовження додатка Е**

**Дні взяття венозної крові для визначення вмісту цитокінів – ІЛ-1β та ІЛ-6 у новонароджених, які перенесли асфіксію**



### Закінчення додатка Е

Дні взяття венозної крові для визначення рівня мозкової фракції креатинфосфаткінази у новонароджених, які перенесли асфіксію



## Додаток Ж

	Привикання		Увага		Заспокоєння		Свідомість		Регуляція		Якість рухів	
Кількість елементів	Тип.		Тип.		Тип.		Тип.		Тип.		Тип.	
				7		1		7		14		6
100%		3 ^		7		1		7		14		6
Типові:												
				6				6		13		5
		2		5				5		12 10		4
				4				4		9 7		
		1						3		6 4		2
				1				1		3 1		1
0%												
			1	1			1	1	1	1	1	1
Субтипові:									3	5		
	1	1	3	3				3	4	4	2	2
Атипові:									6	6		
			4	4			4	4	7	7	3	
	2	2							9	9		
			5	5			5	5	10	10	4	4
									12	12		
			6	6			6	6	13	13	5	5
-100%	3	3	7	7	1	1	7	7	14	14	6	6
	Суб.	Ат.	Суб.	Ат.	Суб.	Ат.	Суб.	Ат.	Суб.	Ат.	Суб.	Ат.

Тип. – типові.

Суб. – субтипові.

Ат. – атипові.

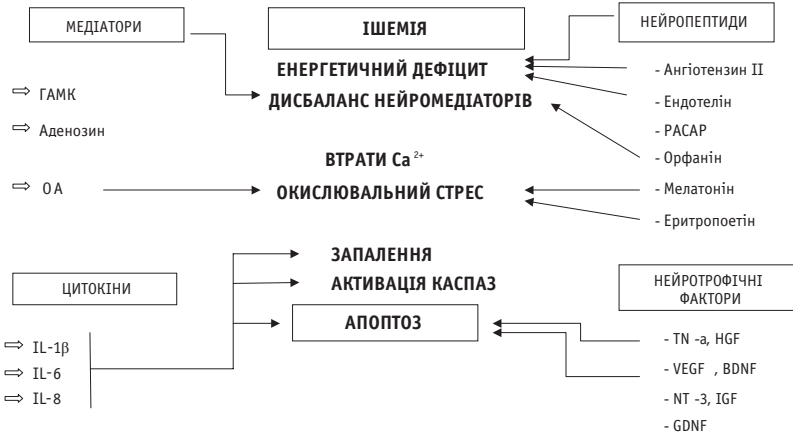


Додатки

Рефлекси		Активний тонус	Пасивний тонус	Асиметрія		Гіпертонус		Гіпотонус		Стрес		
	13	8	5	18		10		10		49	4	
Тип.		Тип.	Тип.	Тип		Тип		Тип				
	13	8	5	0		10		10		49		
	12					9		9				
	11 10	7	4			8 7		8 7		40		
	9 8	6	3			6 5		6 5		30		
	6 5	4	2			4 3		4 3		20		
	2	2 1	1			2 1		2 1		10		
2	2	1	1			2	1	1	1	1		
	3	2	2	1	1	4		2	2		10	
5	5					6	3	3	3	3		
6	6	4	4	2	2	8		4	4		20	
8	8					10	4	5	4	5		
9	9	6	6		3	12		6	6		30	
10	10					14	5	7	5	7		
11	11	7	7	4	4	16		8	8		40	
12	12					17	6	9	6	9		
13	13	8	8	5	5	18	7	10	7	10	49	
Суб.	Ат.	Суб.	Ат.	Суб.	Ат.	Ат.		Суб.	Ат.	Суб.	Ат.	Ат.

### Додаток 3

### Основні етапи гіпоксичного каскаду та відповідні молекулярні механізми



# Список використаних джерел

1. Шабалов Н. П. Неонатология / Н. П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – Т. 1. – 608 с.
2. Аряев М. Л. Неонатология / М. Л. Аряев. – К.: АДЕФ-Україна, 2003. – 756 с.
3. Знаменская Т. К. Влияние гипоксии на развитие плода и новорожденного / Т. К. Знаменская // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 2 (26). – С. 105–108.
4. Шунько С. Є. Національні медичні стандарти лікувально-профілактичної допомоги новонародженим / С. Є. Шунько // Дихальна підтримка новонароджених та інші актуальні питання неонатології: науково-практична конференція: Мат. конф. – Львів, 2009. – С. 3–4.
5. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. – М.: Триада – X., 2001. – 638 с.
6. Mariëlle van Handel. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review / Handel Mariëlle, Swaab. Hanna, S. Linda et al. // European Journal of Pediatrics. – 2007. – Vol. 166. – № 7. – P. 645–654.
7. Brown J. K. Neurological Aspects of Perinatal Asphyxia / J. K. Brown, R. J. Purvis, J. O. Forfar et al. // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2008. – Vol. 16. – №5. – P. 567–580.
8. Гойда Н. Г. Перинатальна патологія у новонароджених на сучасному етапі / Н. Г. Гойда, О. Г. Суліма // ПАГ. – 1999. – № 4. – С. 15.
9. Шунько С. Є. Перспективи підвищення якості перинатальної та неонатальної допомоги в Україні / С. Є. Шунько // Проблеми та перспективи розвитку допомоги новонародженим в Україні: науково-практична конференція з міжнародною участю з нагоди 85-річчя Харківської медичної академії післядипломної освіти та 30-річчя заснування кафедри неонатології ХМАПО: Мат. конф. – X., 2008. – С. 8–13.
10. Надання медичної допомоги новонародженим у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України / Аналітично-статистичний довідник за 2007–2008 роки. – К., 2009. – 46 с. (Нормативний документ МОЗ України, центр медичної статистики).
11. Суліма О. Г. Діагностика та лікування асфіксії новонароджених на сучасному етапі / О. Г. Суліма // Здоров'я жінки та дитини. Всеукраїнський науковий форум: збірник доповідей. – К., 2008. – С. 144–147.
12. Ergander U. Severe Neonatal Asphyxia / U. Ergander, M. Eriksson, R. Zetterström // Acta Paediatrica. – 2008. – Vol. 72. – № 3. – P. 321–325.
13. Состояние здоровья женского населения за 2003 год. – К.: Центр медицинской статистики, 2004. – 216 с. (Нормативні директивні правові документи).
14. Шунько С. Є. Підсумки діяльності та концепція розвитку неонатології на Україні / С. Є. Шунько // Матеріали науково-практичної школи-семінару «Сучасні принципи інтенсивної терапії та виходжування новонароджених». – Судак, 2005. – С. 2–10.
15. Павлишин Г. А. Проблеми неонатології за результатами аналізу причин смертності в періоді новонародженості / Г. А. Павлишин // Перинатология и педиатрия. – 2005. – № 3/4 (24). – С. 60–64.
16. Попов С. В. Состояние спланхического кровотока у новорожденных с гипоксическим ишемическим поражением ЦНС / С. В. Попов // Педиатрия. – 2003. – № 1. – С. 30.

17. Мерцалова О. В. Перинатальні гіпоксичні ураження центральної нервової системи плода у вагітних високого ризику (діагностика, прогноз наслідків, оптимізація ведення вагітності та пологів) / О. В. Мерцалова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 2. – С. 88–91.
18. Ратнер А. Ю. Неврология новорожденных / А. Ю. Ратнер. – Казань: Изд-во Казанского университета, 1995. – 376 с.
19. Ратнер А. Ю. Поздние осложнения родовых повреждений нервной системы / А. Ю. Ратнер. – Казань: Изд-во Казанского университета, 1990. – 310 с.
20. Пальчик А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 9–30.
21. Сулима Е. Г. Недоношенные новорожденные: основные принципы выхаживания / Е. Г. Сулима, Н. М. Пясецкая // Перинатология та педіатрія. – 1999. – № 2. – С. 34–37.
22. Сулима О. Г. Синдром капиллярного витоку при критичних станах у новонароджених / О. Г. Сулима, О. О. Ткачук В. М. Тишкевич та ін. // Дихальна підтримка новонароджених та інші актуальні питання неонатології: науково-практична конференція: Мат. конф. – Львів, 2009. – С. 3–4.
23. Кирилова Л. Г. Рання діагностика, профілактика, лікування та реабілітація пре- і перинатальних порушень центральної нервової системи у дітей: автореф. дисертації на здобуття наукового ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія», 14.01.15 «Нервові хвороби» / Л. Г. Кирилова. – К., 2006. – 38 с.
24. Perlman J M. Pathogenesis of hypoxic-ischemic brain injury / J M Perlman // Journal of Perinatology, 2007. – Vol. 27. – P. S39–S46.
25. Влияние производного хиназолина на экспрессию генов раннего реагирования, процессы свободнорадикального окисления в тканях головного мозга при хроническом иммобилизационном стрессе / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов, Ю. И. Губский и др. // Современные проблемы токсикологии. – 2007. – № 2. – С. 41–44.
26. Болдырев А. А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона / А. А. Болдырев // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34. – № 3. – С. 21–34.
27. Сквирицова В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция / В. И. Сквирицова // Вест. РАМН. – 2003. – № 11. – С. 74–81.
28. Dhar-Mascareno M. Hypoxia – reoxygenation – induced mitochondrial damage and apoptosis in humsn endothelial cells / M. Dhar-Mascareno, J. M. Sacramo // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – Vol. 38. – № 10. – P. 1548–1554.
29. Barks John D. E. Excitatory Amino Acids Contribute to the Pathogenesis of Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury / John D. E. Barks, Faye S. Silverstein // Brain Pathology. – 2008. – Vol. 2. – № 3. – P. 235–243.
30. Аряев М.Л. Практична перинатологія / М. Л. Аряев, І. В. Семененко, Н. М. Рожковська. – К.: Здоров'я. – Одеса: Одеський державний медичний університет, 1999. – 196 с.
31. Безруков Л. О. Неонатологія: навчальний посібник / Л. О. Безруков, О. П. Волосовець, С. Є. Шунько. – Чернівці, 2000. – 235 с.
32. Запорожан В. М. Перинатологія / В. М. Запорожан. – Одеса: Одеський державний медичний університет, 2000. – 302 с.
33. Рубіна О. С. Первинна реанімація новонароджених з позиції доказової медицини / О. С. Рубіна, М. В. Добіжа, Т. І. Антонєць та ін. // Вісник Вінницького національного університету. – 2009. – № 13 (1/2). – С. 358–359.
34. Neonatal resuscitation after severe asphyxia – a critical evaluation of 177 Swedish cases / Sophie Berglund, Mikael Norman, Charlotta Grunewald et al. // Acta Paediatr. – 2008. – Vol. 97. – № 6. – P. 714–719.
35. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial / D. Azzopardi, B. Strohm, A.D. Edwards et al. // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2009. – Vol. 94. – P. F260–F264.

## Список використаних джерел

---

36. Добрянський Д. О. До питання про наукове та практичне використання терміна асфіксія новонароджених / Д. О. Добрянський // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 1. – С. 10–13.
37. Добрянський Д. О. Сучасні аспекти патогенезу та лікування захворювань у новонароджених дітей: дисертація доктора медичних наук: 14.01.10 / Дмитро Олександрович Добрянський. – Львів, 2001. – 376 с.
38. Батман Ю. А. Прогнозирование развития дезадаптационного синдрома и асфиксии у новорожденных / Ю. А. Батман // Здоровье ребенка. – 2007. – № 4 (7). – С. 51–57.
39. Антонов А. Г. Реанимация и интенсивная терапия новорожденных с асфиксией / А. Г. Антонов // Медицина неотложных состояний. – 2008. – №2 (15) – С. 125–128.
40. Мавропуло Т. К. Перинатальні ураження ЦНС у доношених новонароджених (варіант перебігу при клінічних ознаках гіпоксично-ішемічного ушкодження): дис. доктора медичних наук: 14.01.10 / Тетяна Карлівна Мавропуло. – Дніпропетровськ, 2004. – 381 с.
41. Когутницька М. І. Стан оксидантно-антиоксидантної системи та вміст нейроспецифічної ендолази у новонароджених з гіпоксичними ураженнями ЦНС: автореф. дисертації на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «педіатрія» / М. І. Когутницька. – Луганськ, 2003. – 21 с.
42. Россоха З. І. Роль генетичних та середовищних факторів у розвитку патологічних станів на ранніх етапах онтогенезу: автореф. дисертації на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 03.00.15 «генетика» / З. І. Россоха. – К., 2007. – 22 с.
43. Зедгенизова Е. В. Особенности церебрального кровотока и центральной гемодинамики у детей первого года жизни, перенесших асфиксию новорожденного: автореф. дисертації на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «педіатрія», 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / Е. В. Зедгенизова. – С.-Петербург, – 2006. – 18 с.
44. Галуний А. П. Тактика ведения новорожденных детей после завершения комплекса первичных реанимационных мероприятий: автореф. дисертації на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «педіатрія» / А. П. Галуний. – М., 2008. – 27 с.
45. Шншмакова М. Ю. Кардиоваскулярные нарушения у детей раннего возраста с перинатальными поражениями ЦНС и оптимизация их лечения: автореф. дисертації на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «педіатрія» / М. Ю. Шншмакова. – Екатеринбург, 2008. – 26 с.
46. Сидоров О. Г. Кардіальна дезадаптація при перинатальній гіпоксії у новонароджених: автореф. дисертації на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «педіатрія» / О. Г. Сидоров. – Сімф.: Крим. держ. мед. ун-т ім. С. І. Георгієвського, 2002. – 16 с.
47. Лещенко С. С. Особенности течения раннего неонатального периода у детей, перенесших выраженную фетоплацентарную недостаточность: автореф. дисертації на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «педіатрія», 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / С. С. Лещенко. – Воронеж, 2007. – 27 с.
48. Грищенко В. И. Перинатальное гипоксическое поражение ЦНС плода: профилактика и реабилитационная терапия в период ранней новорожденности / В. И. Грищенко, О. В. Мерцалова, О. В. Лазуренко // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 1. – С. 88–90.
49. Шевцова Т. И. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты как причина внутриутробной гипоксии плода и асфиксии новорожденного / Т. И. Шевцова // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2 (18). – С. 45–49.
50. Суліма О. Г. Асфіксія новонароджених – сучасний погляд на проблему / О. Г. Суліма, Т. В. Терещенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 1. – С. 37–39.
51. Асфіксія новонароджених / Н. П. Шабалов, В. К. Ярославский, Д. А. Ходов, В. А. Любименко. – Л.: Медицина, 1992. – 192 с.
52. Большакова А. М. Асфіксія плода и новорожденного ребенка. Методы реанимации и интенсивной терапии / А. М. Большакова, В. Б. Буракова, М. С. Ефимов // Неонатология (руководство); под ред. В. В. Гавришова, К. А. Сотниковой. – Л.: Медицина, 1985. – С. 47–58.

53. Тур А. Ф. Асфиксия новорожденных / А. Ф. Тур // Многомное руководство по педиатрии; под ред. Ю. Ф. Домбровской. – М.: Медгиз, 1961. – Т. 2. – С. 359–368.
54. Шабалов Н. П. Асфиксия новорожденных / Н. П. Шабалов, Д. А. Ходов, Л. Д. Мочалова // Справочник неонатолога; под ред. В. А. Таболина, Н. П. Шабалова. – Л.: Медицина, 1984. – С. 105–109.
55. Савельева Г. М. Реанимация и интенсивная терапия новорожденных (родившихся в асфиксии) / Г. М. Савельева. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1981. – 176 с.
56. Бадалян Л. О. Руководство по неонатологии раннего детского возраста / Л. О. Бадалян, Л. Т. Журба, Н. М. Всеволожская. – К.: Здоровье, 1980. – С. 177–209.
57. Шабалов Н. П. Неонатология / Николай Павлович Шабалов. – СПб.: Спец. литература, 1995. – Т. 1. – 495 с.
58. Клоерті Д. Посібник з неонатології / Д. Клоерті, Н. Старк. – К.: Фонд допомоги дітям Чорнобиля, 2002. – 517 с.
59. Белебезьев Г. И. Патогенетические аспекты и интенсивная терапия органических поражений головного мозга / Г. И. Белебезьев, В. Ю. Мартынюк // Соціальна педіатрія. Розділ «Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи». – К., 2001. – С. 10–48.
60. Шунько Є. Є. Роль TNF $\alpha$  < IL-1 $\beta$  та IL-6 у гіпоксично-ішемічному ураженні центральної нервової системи новонароджених / Є. Є. Шунько, Т. В. Кончаковська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 1. – С. 15–19.
61. Циклазна система і простагландини та їх роль в процесі метаболічної адаптації новонароджених від здорових матерів / Л. І. Шевченко, М. Л. Тараховський, Т. К. Знаменська та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 2. – С. 18–19.
62. Современные подходы к диагностике и лечению минимальных мозговых дисфункций у детей: Методические рекомендации. – М.: РКИ СевероПресс, 2002. – 40 с.
63. Levene M. I. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in-term infants / M. I. Levene, J. Kornberg, T. H. C. Williams // Early Human Dev. – 1985. – Vol. 11. – P. 21–28.
64. Khan M. A. Intellectual and developmental assessment of cerebral palsy cases in Libyan city / M. A. Khan, J. Indian // Medical Sciences. – 1992. – Vol. 46. – № 8. – P. 235–238.
65. Prechtl H. F. R. Earli prediction of later neurological deficits / H. F. R. Prechtl, C. Einspieler // In: Longitudinal studies in children at-risk. Satellite Meeting of the 8th International Neurology Congress in Ljubljana. – Vienna, 1998. – P. 5–6.
66. Hull J. Falling incidence of hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants / J. Hull, K. L. Dodd // Br. J. Obstetr. – 1992. – Vol. 99. – P. 386–391.
67. Smith J. The contining fall in incidence of hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants / J. Smith, L. Wells, K. Dodd // Br. J. Obstetr and Gynaecol. – 2000. – Vol. 107. – № 4. – P. 461–466.
68. Newborn encephalopathy in term infants: three approaches to population-based investigation / N. Badawi, J. J. Kurinczuk, D. Holl et al. // Semin. Neonatol. – 1997. – Vol. 2. – P. 181–188.
69. Anterpartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study / N. Badawi, J. J. Kurinczuk, J. M. Keogh et al. // B.M.J. – 1998. – Vol. 317. – P. 1549–1553.
70. Сухоносова Ю. В. Вплив препарату Енцефалол на мовний розвиток та когнітивні функції у дітей раннього віку з органічними ураженнями ЦНС / Ю. В. Сухонослова // Український вісник психоневрології. – 2006. – Том 14. – № 2 (47). – С. 107–108.
71. Мартинюк В. Ю. Метаболічна енцефалопатія як один із факторів, що обумовлюють формування інвалідності у дітей / В. Ю. Мартинюк // Український вісник психоневрології. – 1995. – Т. 3. – № 2(6). – С. 57–61.
72. Дильмурадова К. Р. Новые возможности ноотропной терапии в неонатологии / К. Р. Дильмурадова // Педіатрія, анестезіологія і інтенсивна терція: V Російській конгрес: Матер. конгресса. – М., 2009. – С.100.

## Список використаних джерел

---

73. Патнер А. Ю. Неврология новорожденных: острый период и поздние осложнения. / А. Ю. Патнер. – Казань: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 368 с.
74. Intracerebral hemorrhage and its sequelae in high risk newborn infants in relation to oxygen deficiency status / H. T. Abel, F. Kleinhaus, W. Lamme et al. // *Kinderarztl. Praz.* – 1992. – № 60(2). – P. 40–42.
75. Lawn J. E. Statistical annex – the world health report 2005 / J. E. Lawn, S. Cousens, J. L. Zupan. – Geneva: World Health Organization, 2005. – Vol. 365. – P. 891–900.
76. Черняховский О. Б. Факторы риска и прогнозирования перинатальных поражений ЦНС у новорожденных на антенатальном этапе развития / О. Б. Черняховский // *Вопросы современной педиатрии.* – 2008. – № 7. – С. 24–29.
77. Барашнев Ю. И. Беременность высокого риска: факты гипотезы, домыслы / Ю. И. Барашнев // *Акушерство и гинекология.* – 1995. – № 4. – С. 19–23.
78. Hypoxic – ischemic encephalopathy in term neonates ; peripheral factors and outcome / N. N. Finer, C. M. Robertson, R. T. Richards et al. // *J. Pediatrics.* – 1981. – № 98. – P. 112–117.
79. Stewart B. W. Mechanisms of apoptosis : integration of genetic, biochemical, and cellular indicators / B. W. Stewart // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1994. – № 86. – P. 1286–1289.
80. Xorones S. B. Neonatal decision making / S. B. Xorones, H. S. Bada-Ellzey. – St. Louis: Mosby-Year Book, 1993. – 286 p.
81. Lister G. Metabolic responses to hypoxia. [Review] / G. Lister // *Critical Care Medicine.* – 1993. – Sep. – № 21(9 Suppl). – P. 340–341.
82. Edited by L. Gluck. Intrauterine asphyxia and the development brain / L. Gluck Edited by. – Chicago-London. – 1996. – 876 p.
83. Pathophysiology of perinatal asphyxia. [Review] / C. E Williams, C. Mallard, W. Tan et al. // *Clinics in Perinatology.* – 1993. – № 20 (2). – P. 305–325.
84. Wimmer JEJe. Neonatal resuscitation / JEJe Wimmer // *Pediatrics in Review.* – 1994. – Jul. – № 15 (7). – P. 255–265.
85. Чикина Т. А. Диагностика, превентивная терапия сочетанной перинатальной патологии (ЦМВ-инфицирование, гипоксия мозга) у новорожденных и детей грудного возраста: диссертация кандидата медицинских наук: 14.00.13 / Чикина Татьяна Алексеевна. – Саратов. – 2007. – 137 с.
86. Современные биохимические критерии диагностики перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей / О. В. Гончарова, М. И. Баканов, А. Г. Муталов и др. // *Российский педиатрический журнал.* – 2007. – № 4. – С. 13–18.
87. Keeling.W. Fetal and neonatal pathology / W. Keeling. – London etc, Springer, 1993. – 699 p.
88. Яцък Г. В. Руководство по неонатологии / Г. В. Яцък. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 28 с.
89. Шабалов Н. П. Неонатология: учебник для студентов, интернов, резидентов педиатрических факультетов медицинских институтов / Николай Павлович Шабалов. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: Спец. литература, 1977. – Т. 1. – С. 215–246.
90. Brain death in the newborn [see comments] / S. Ashwal, AJK Smith, F. Torres et al. // *Pediatrics.* – 1989. – № 84. – P. 429–437.
91. Prognosis of newborn infants with hypoxic-ischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy / D. Azzopardi, J. S. Wyatt, E. B. Cady [et al.] // *Rediart. Res.* – 1998. – № 25(5). – P. 445–451.
92. Serial magnetic resonance imagine in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / P. Byrne, R. Welch, M. A. Johnson [et al.] // *J. Pediatr.* – 1990. – № 117. – P. 694–700.
93. Continuous intracranial pressure monitoring and serial electroencephalographic recordings in severely asphyxiated term neonates / R. Clancy, A. Legido, R. Newell et al. // *Am. J. Dis. Child.* – 1988. – № 142. – P. 740–747.
94. Steward W. B. Blood flow and metabolism in the developing brain / W. B. Steward // *Semin. Perinatol.* – 1987. – № 9(2). – P. 112–116.

95. Hill A. Current concepts of hypoxic-ischemic cerebral injury in term newborn / A. Hill // *Pediatr. Neurol.* – 1991. – № 7(5). – P. 317–325.
96. Roth S. C. Relation between cerebral oxidate metabolism following birth asphyxia and neurodevelopmental outcome and brain growth that one year / S. C. Roth, D. Azzopardi, A. D. Edwards // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 1992. – № 32. – P. 285–293.
97. Evrerd P. Pathophysiology of Perinatal Brain Damage / P. Evrerd // *Developmental Neuroscience.* – 2001. – Vol. 23. – P. 171–174.
98. Асфиксия новорожденных / Н. П. Шабалов, В. А. Любименко, А. Б. Пальчик, В. К. Ярославский. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 368 с.
99. Shankaran S. Perinatal asphyxia / S. Shankaran // *Clin. Perinatol.* – 1993. – № 20. – P. 305–325.
100. Volpe J. J. *Neurology of Newborn* / J. J. Volpe. – Philadelphia: Saunders. – 2001. – P. 28.
101. Edited by J. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* / J. Edited by, L. Vincent. – Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2009. – 998 p.
102. Монтгомери Т. Р. Ранняя диагностика детского церебрального паралича / Т. Р. Монтгомери // *Педиатрия.* – 1993. – № 5. – С. 89–91.
103. Жукова Т. П. Перинатальная патология / Т. П. Жукова, Е. И. Знаменская, Н. Г. Паленова. – М.: Медицина, 1984. – С. 45–82.
104. Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз / Ю. И. Барашнев, Н. И. Бубнова, З. Х. Сорокина и др. // *Российский вестник перинатологии.* – 1998. – № 4. – С. 6–12.
105. Искусственная вентиляция легких у новорожденных в зависимости от причин респираторного дистресса / Ю. С. Александрова, С. А. Блинов, Е. В. Паршин и др. // *Педиатрия, анестезиология и интенсивная терапия: V Российский конгресс: Матер. конгресса.* – М., 2009. – С. 71–72.
106. Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста / Л. В. Симонова, Н. П. Котлукова, М. Е. Ерофеева и др. // *Педиатрия.* – 2001. – № 3. – С. 17–21.
107. Мавропуло Т. К. Діагностичне значення рівня лактату пуповинної крові у новонароджених дітей / Т. К. Мавропуло, О. Ю. Рибка // *Фізіологія і патологія новонароджених: науково-практична конференція з міжнародною участю: Матер. конф.* – К., 2007. – С. 207–208.
108. Антонов А. Г. Гомеостаз новорожденных / А. Г. Антонов, Е. Е. Бадюк, Ю. А. Тьялкийджи. – М.: Медицина, 1984. – 184 с.
109. Vannucci R. C. Current and potentially new management strategies for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy / R. C. Vannucci // *Pediatrics.* – 1990. – № 85. – P. 961–968.
110. Гончарова В. А. Биохимические исследования при патологии легких / В. А. Гончарова; под ред. Н. В. Сыромятниковой. – Л.: Медицина, 1974. – С. 5–12.
111. До питання про вплив пологового травматизму на формування перинатального ураження ЦНС у новонароджених / Г. Л. Лінчевський, О. М. Левицька, О. К. Головок та ін. // *II Конгрес неонатологів України: Матер. конгресу.* – Харків, 2002. – С. 18–19.
112. Тіщенко В. А. До питання про ранні критерії діагностики і прогнозу уражень центральної нервової системи у дітей з асфіксією при народженні / В. А. Тіщенко, Н. В. Красовська // *Дихальна підтримка новонароджених та інші актуальні питання неонатології: науково-практична конференція з міжнародною участю: Матер. конф.* – Львів, 2006. – С. 45–46.
113. Барашнев Ю. И. Индикаторы перинатальных поражений головного мозга плода и новорожденного / Ю. И. Барашнев, Ю. В. Бессонова // *Акушерство и гинекология.* – 1997. – № 2 – С. 28–33.
114. Роль антенатальной кардиоокографии в прогнозировании церебральных повреждений у новорожденных в раннем неонатальном периоде / Ю. И. Барашнев, А. С. Буркова, Ю. В. Бессонова и др. // *Акушерство и гинекология.* – 1998. – № 2. – С. 18–20.



115. Ellis R. E. Mechanisms and functions of cell death / R. E. Ellis, J. Y. Yuan, H. R. Horvitz // *Ann. Rev. Cell. Biol.* – 1991. – № 7. – P. 663–667.
116. Дударева М. В. Изменение цитокинового статуса и экспрессии HLA – DR антигенов на моноцитах у детей с дыхательными расстройствами / М. В. Дударева // *Педиатрия, анестезиология и интенсивная терапия: V Российский конгресс: Матер. конгресса.* – М., 2009. – С.103–104.
117. Stellar H. Mechanisms and genes of cellular suicide / H. Stellar // *Science.* – 1995. – № 267. – P. 1445–1448.
118. Choi D. W. Calcium: Still center-stage in hypoxic – ischemic neuronal death / D. W. Choi // *Trends. neurosci.* – 1995. – № 18. – P. 58–63.
119. Gunn A. Central nervous system response to injury: Pediatrics and perinatology. Ed.by P. D. Gluckman, M. A. Heyman / A. Gunn, A. D. Edwards. – London: Arnold, 1996. – P. 443–447.
120. Crome L. Pathology of mental retardation/ L. Crome, J. Stern // Churchill Livingstone, Edinburgh. – 1973. – № 57. – P. 782–797.
121. Marro P. J. The Etiology and Pharmacologic Approach to Hypoxic – Ischemic Encephalopathy in the Newborn / P. J. Marro // *Neo Reviews.* – 2002. – № 6. – P. 99–107.
122. VivoDe. The expanding spectrum of mitochondrial diseases / De Vivo // *Brain & Development.* – 1993. – № 15. – P. 1–22.
123. Клембовский А. И. Митохондриальная недостаточность у детей / А. И. Клембовский, В. С. Сухоруков // *Архив патологии.* – 1997. – Т. 59. – № 5. – С. 3–7.
124. Shapira A. H. V. Mitochondrial disorders / A. H. V. Shapira // *Biochim Biophys Acta.* – 1999. – V. 1410. – № 2. – P. 99–102.
125. Мальцева Л. А. Сепсис, эпидемиология, патогенез, диагностика и интенсивная терапия / Л. А. Мальцева, Л. В. Усенко, Н. Ф. Мосенцев. – Днепропетровск: ПРЕСС, 2004. – С. 112–113.
126. Bavis R. W. Developmental plasticity of the hypoxic ventilatory response after hyperoxia and hypoxia / R. W. Bavis // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2005. – Vol. 149. – № 1–3. – P. 287–299.
127. Suzun J. Early developmental care for preterm neonates: a call for more research / J. Suzun, B. Westrup // *Arch. Dis. Childh.* – 2004. – Vol. 89. – P. 384–388.
128. Гунський Ю. І. Біологічна хімія / Ю. І. Гунський. – К.: Укрмедкнига, 2000. – С. 127–128.
129. Громада Н. Е. Иммуные нарушения и биоэнергетическая недостаточность у детей с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы и их коррекция / Н. Е. Громада, О. П. Ковтун // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2007. – Т. 52. – С. 26–30.
130. Вельтичев Ю. Е. Место и значение нарушения биоэнергетики организма в патологии детского возраста. Клинические и патогенетические проблемы нарушений клеточной энергетики (митохондриальная патология) / Ю. Е. Вельтичев. – М.: Медицина, 1999. – С. 3–4.
131. Nass S. Ultramitochondrial fibers with DNA characteristics / S. Nass, M. V. K. Nass // *J. Cell Biol.* – 1963. – № 19. – P. 593–629.
132. Scheffer I. L. A century of mitochondrial research: achievements and perspectives. Mitochondrion. – 2001. – Vol. 1. – № 1. – P. 3–31.
133. Митохондриальная природа миокардиопатий у детей / В. С. Сухоруков, А. И. Клембовский, В. В. Невструева и др. // *Арх. патол.* – 1997. – Vol. 59. – P. 12–18.
134. Сухоруков В. С. Нарушение клеточного энергообмена у детей / В. С. Сухоруков // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2002. – № 5. – С. 44–50.
135. Годованец Ю. Д. Критерії діагностики метаболічних порушень у недоношених новонароджених з гіпоксичними ураженнями ЦНС / Ю. Д. Годованець, А. Г. Бабінцева,

- О. С. Годованець // *Фізіологія і патологія новонароджених: науково-практична конференція з міжнародною участю: Матер. конф.* – К., 2007. – С. 37–41.
136. DiMauro S. Mitochondrial encephalomyopathies / S. DiMauro, C. Moraes // *Arh Neurol.* – 1993. – № 50. – P. 1197–1208.
137. Сухоруков В. С. Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях / В. С. Сухоруков, Р. П. Нарциссов, С. В. Петричук // *Арх. патол.* – 2000. – Т. 62. – № 2. – С. 19–21.
138. Беленичев И. Ф. Митохондриальная дисфункция, ее регулятивная и деструктивная роль при церебральной патологии. Нейроапоптоз / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный // *Новости медицины и фармации.* – 2009. – № 277. – С. 33–37.
139. Диагностическое и прогностическое значение нейроспецифических изоферментов креатинкиназы и ендолазы при гипоксически-ишемических поражениях мозга у новорожденных детей / М. И. Баканов, В. В. Алатырцев, В. Н. Подкопаев, Г. В. Яцук // *Медицинский научный и учебно-методический журнал.* – 2003. – № 15. – С. 129–131.
140. Zweier J. L. Non-enzymatic nitric oxide synthesis in biological systems / J. L. Zweier, A. Sammouilov, P. Kuppusamy // *Biochim. biophys. Acta.* – 1999. – Vol. 1411. – P. 250–262.
141. Николаева Е. А. Фенотипический полиморфизм и критерии диагностики наследственных болезней митохондрий и обмена органических кислот у детей / Е. А. Николаева, М. А. Подольная, Б. А. Кобринский и др. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2001. – № 2. – С. 45–49.
142. Брызгунов И. П. Длительные субфibrилитеты у детей (клиника, этиология, патогенез и лечение) / И. П. Брызгунов. – М.: 2-е изд. МИА, 2008. – 240 с.
143. Особенности гемодинамики головного мозга у новорожденных з гострою та хронічною гіпоксією / О. В. Головаченко, І. С. Лук'янова, О. М. Дзюба та ін. // *Перинатологія та педіатрія.* – 2003. – № 1. – С. 8–11.
144. Horowitz J. Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment / J. Horowitz, M. Frenneaux // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – № 8. – P. 634–641.
145. Романцов М. Г. Реамберин в терапии критических состояний: сборник статей / М. Г. Романцов. – СПб. – 2002. – С. 9.
146. Зайчик А. Ш. Основы общей патологии: учебное пособие [для студентов мед. вузов] / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб.: ЗАО «ЭЛБИ», 2000. – С. 244–142.
147. Скулачев В. П. Кислород и явления запрограммированной смерти / В. П. Скулачев // *Российский биомедицинский журнал.* – 2001. – № 5. – С. 116–126.
148. Полянов С. А. Окись азота в регуляции функций желудочно-кишечного тракта / С. А. Полянов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 1998. – № 1. – С. 53–60.
149. Moncada S. The L-arginine – nitric oxide pathway / S. Moncada, A. Higgs // *New Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – № 27. – P. 2002–2012.
150. Lowenstein C. J. Nitric oxide: a physiologic messenger / C. J. Lowenstein, J. V. Dinerman, S. H. Snyder // *Ann. Int. Med.* – 1994. – Vol. 120. – P. 227–237.
151. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R. M. Palmer, E. A. Higgs // *Pharmacol. Rev.* – 1993. – Vol. 43. – P. 109–142.
152. Iadecola C. Bright nd dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury / C. Iadecola // *Trend Neurosci.* – 1997. – Vol. 20. – № 1. – P. 132–139.
153. Pharmacological evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide: use of pyrogallol and superoxide-dismutase to study endothelium – dependent and nitric oxide-elicited vascular smooth muscle relaxation / L. G. Ignarro, R. E. Burns, G. M. Buga et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1988. – Vol. 244. – № 1. – P. 181–189.
154. Roles of nitric oxide in tumor growth / D. C. Jenkins, I. G. Charles, L. L. Thomsen et al. // *Pro. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol. 92. – № 10. – P. 4392–4396.

155. Kelm M. Nitric Oxide from L-arginine: a bioregulatory system / M. Kelm, J. Schrader. – Amsterdam: Excerpta medica, 1990. – P. 47–53.
156. Башкатова В. Г. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата / В. Г. Башкатова, К. С. Раевский // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – № 7. – С. 1020–1028.
157. Брюне Б. Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути / Б. Брюне, К. Саудау, А. Фон Кнетен // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – № 7. – С. 966–975.
158. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов / Ж. К. Стокле, Б. Миоле, П. Андрианцитохайн и др. // Биохимия. – 1998. – Т. 63, №7. – С. 976–983.
159. Jiang H. Tumor-derived factor synergizes with IFN-gamma and LPS, IL-2 or TNF-Alpha to promote macrophage synthesis of TNF-Alpha and TNF-receptors for autocrine induction of nitric oxide synthase and enhanced nitric-oxide-mediated tumor cytotoxicity / H. Jiang, C. A. Steward, R. W. Leu // Immunobiology. – 1995. – Vol. 192. – № 5. – P. 321–342.
160. Rachmilewitz D. Possible role of nitric oxide in pathogenesis of inflammatory bowel disease / D. Rachmilewitz // IV – th Internat. Sympos. Inflammat. – Strasbourg: Bowel Dis.: Abstracts of invited lectures, 1993. – P. 14–15.
161. Methylene blue administration in septic shock. A clinical trial / J. C. Preiser, P. Leyeune, A. Roman et al. // Crit. Care Med. – 1995. – № 23. – P. 259–264.
162. Meulemans A. A nitric oxide synthase activity is involved in the modulation of acetylcholine release in aplasia ganglion neurons: a histological, voltammetric and electrophysiological study / A. Meulemans, J. P. Mother, A. Schirar // J. Neuroscience. – 1995. – Vol. 69. – № 9. – P. 985–995.
163. Murphy S. Synthesis of nitric oxide in CNS glial cells / S. Murphy, M. L. Simmons, L. Agullo // Trends neurosci. – 1993. – Vol. 16. – P. 323–328.
164. Dawson V. L. Nitric oxide. Role in neurotoxicity / V. L. Dawson // Clin. Experim. Pharmacol. Physiol. – 1995. – Vol. 22. – № 4. – P. 305–308.
165. Zhang J. Nitric oxide synthase, immunophilins and poly (ADP-ribose) synthetase. Novel targets for the development of neuroprotective drugs / J. Zhang, J. P. Steiner // Neurol. Res. – 1995. – Vol. 14. – P. 285–288.
166. Knowles R. S. Nitric oxide synthase in mammals / R. S. Knowles, S. Moncada // Biochem J. – 1994. – Vol. 298. – № 2. – P. 249–258.
167. Wink D. A. Chemical biology of nitric oxide : insight into regulatory, cytotoxic and cytoprotective mechanisms of nitric oxide / D. A. Wink, G. B. Koppenol // Free Radical Biol. Med. – 1998. – Vol. 25. – P. 434–456.
168. Малышев И. Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И. Ю. Малышев, Е. Б. Манухина // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – № 7. – С. 992–1006.
169. 169Volpe J. J. Neurology of the Newborn. – 5-rd ed. / J. J. Volpe. – Philadelphia: W. B. Saunders, 2008. – 1042 p.
170. Кравцова Л. А. Антигипоксанты в практике детского кардиолога-аритмолога / Л. А. Кравцова, М. А. Школьникова, Л. А. Калинин // Метод. рекомендации. – М., 2008. – 24 с.
171. Leaf C. D. L-arginine is a precursor for nitrate biosynthesis in humanis / C. D. Leaf, J. S. Wishnok, S. R. Tannenbaum // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1989. – Vol. 163. – P. 1032–1037.
172. Mollace V. Release of nitric oxide from astroglial cell: A key mechanism in neuroimmune disorders / V. Mollace, G. Nistico // Advances in Neuroimmunology. – 1995. – Vol. 5. – № 4. – P. 421–430.
173. Nicotera P. Mechanisms for nitric oxide-induced cell death: Involvement of apoptosis / P. Nicotera, E. Bonfoco, B. Brune // Advances in Neuroimmunology – 1995. – Vol. 5. – № 4. – P. 411–420.
174. Ochoa J. B. The role of nitric oxide in hemorrhagic shock and trauma. Shock, Sepsis and Organ Failure Nitric Oxide ( Eds: G. Schlag, H. Redl ) / J. B. Ochoa , T. R. Billar, A. B. Peitzman. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1995. – P. 84–101.

175. Yoon K. W. Trauma – induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons / K. W. Yoon, H. L. Mitchell, L. D. Broder // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27. – № 1. – P. 120–126.
176. Barchi A. The expression of nitric oxide synthase in human brain tumours and peritumoral areas / A. Barchi, T. C. Nag, S. Wadhwa // *J. Neurol. Sci.* – 1998. – Vol. 155. – № 1. – P. 196–203.
177. Nitric oxide-mediated apoptosis in murine mastocytoma / J. Kitajima, K. Kawahara, T. Nakajima et al. // *Biochem. Biophys. Res. Com.* – 1994. – Vol. 204. – № 1. – P. 244–251.
178. Dawson T. M. Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain / T. M. Dawson, S. H. Snyder // *J. Neuroscience*. – 1994. – Vol. 14. – № 9. – P. 5147–5150.
179. Kroenke K. D. Inducible nitric oxide synthase and its product nitric oxide, a small molecule with complex biological activities / K. D. Kroenke, K. Fehsel, V. Koib-Bachofen // *Biol. Chem. Hoppe Seyler*. – 1995. – Vol. 376. – № 5. – P. 327–343.
180. Molecular mechanisms of dexamethasone inhibition of nitric oxide synthase expression in interleukin 1-beta-stimulated mesangial cells: Evidence for the involvement of transcriptional and posttranscriptional regulation / D. Kunz, G. Walker, W. Eberhardt et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1996. – Vol. 93. – № 1. – P. 255–259.
181. A redox-based mechanisms for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds / S. A. Lipton, Y-H. Chol, Z-H. Pan et al. // *Nature*. – 1993. – Vol. 364. – № 12. – P. 626–632.
182. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells / C. Nathan // *FASEB J.* – 1992. – № 6. – P. 3051–3064.
183. Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке / Б. Р. Гельфанд, А. А. Еременко, Д. Н. Проценко и др. // *Вестник интенсивной терапии*. – 2006. – № 3. – С. 33–28.
184. Effect of a nitric oxide synthesis inhibitor in humans with septic shock / A. Petros, G. Zamb, A. Zeone et al. // *Cardiovasc Res.* – 1995. – № 28. – P. 34–39.
185. Multi-center, randomized, placebo-controlled, double blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effects on survival in patients with septic shock / R. Grover, A. Lopez, J. Lorente et al. // *Crit. Care Med.* – 1999. – № 27. – P. 33.
186. Митохондриальные болезни / Ю. А. Князев, К. Д. Краснополянская, Е. А. Мытникова и др. // *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. – 2000. – № 4. – С. 46–50.
187. Рогаткин С. О. Перспективы применения иммуноферментного анализа нейроспецифических антигенов в перинатальной неврологии / С. О. Рогаткин, Д. В. Блинов, Н. Н. Володин // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2003. – № 2 (4). – С. 8–13.
188. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients / S. A. Kharitonov, D. Yates, R. A. Robbins [et al.] // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – P. 133–135.
189. Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс при воспалении / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков // *Успехи современной биологии*. – 1999. – № 2. – С. 1056–1063.
190. Окислительная модификация белков плазмы крови у больных в критических состояниях / Г. А. Рябов, Ю. М. Азизов, С. И. Дорохов и др. // *Анестезиология и реаниматология*. – 2000. – № 2. – С. 72–75.
191. Siosjo V. K. J. Cerebral Blood Flow and Metabolism / V. K. J. Siosjo. – 1981. – Vol. 1. – P. 155–167.
192. Яценко Ю. Б. Особливості інфузійної терапії новонароджених з гострим ураженням ЦНС / Ю. Б. Яценко // *Перинатология и педиатрия*. – 2006. – № 4 (28). – С. 53–56.
193. Ожегова Д. С. Процессы протеолиза и антиоксидантная система защиты крови у новорожденных с гипоксической энцефалопатией / Д. С. Ожегова, Т. Е. Гунбина, И. В. Салтыкова // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. – 2006. – № 2. – С. 287–298.

194. Dubinsky J. M. Examination of the Role of Calcium in Neuronal Death / J. M. Dubinsky // In: Marker of Neuronal Injury and Degeneration (ed. J.N. Johannessen). – N.Y.: N. Y. Academy of Sciences, 1993. – Vol. 679. – P. 22–33.
195. Calcium Influx and Neurodegeneration / S. J. Gibbons, J. R. Brorson, D. Bleakman et al. // In: Marker of Neuronal Injury and Degeneration (ed. J.N. Johannessen). – N.Y.: N. Y. Academy of Sciences, 1993. – Vol. 679. – P. 34–42.
196. Новожилова А. П. Механизмы клеточной смерти: проблемы и перспективы / А. П. Новожилова, А. Н. Плужников, В. С. Новиков // Программированная клеточная гибель. – СПб.: Наука. – 1996. – С. 22–26.
197. Роль гена раннего реагирования C-FOS в норме и в нейродеструктивной патологии возможности фармакокоррекции нейропептидными лекарственными средствами / Ю. И. Губский, Е. Л. Левицкий, И. Ф. Беленичев и др. // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 9 (244). – С. 16–19.
198. Devreker F. In vitro development and metabolism of the human embryo up to the blastocyst stage / F. Devreker, Y. Englert // Eur J Obstet Gynecol Repord Biol. – 2000. – № 92. – P. 51–56.
199. Levine A. J. The p53 tumour suppressor gene / A. J. Levine, J. Monand, C. A. Finlay // Nature. – 1999. – № 351. – P. 453–456.
200. Lee J. M. p53 mutations increase resistance to ionizing radiation / J. M. Lee, A. Bernstein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1993. – № 90 (12). – P. 5742–5746.
201. Levine A. J. p53, the cellular gatekeeper for growth end division / A. J. Levine // Cell. – 1977. – № 88. – P. 323–331.
202. A model for p53-induced apoptosis / K. Polyak, Y. Xia, J. L. Zveler et al. // Nature. – 1997. – № 389. – P. 300–305.
203. Giaccia A. J. The complexity of p53 modulation : emerging patterns from divergent signals / A. J. Giaccia, M. V. Kastan // Gents and Dev. – 1998. – № 12. – P. 2973–2983.
204. IARC p53 mutation database : a relational database to compile and analyze p53 mutations in human tumors and cell lines / T. Hernandez-Boussard, P. Rodriguez-Tome, R. Montesano et al. // Hum. Mutat. – 1999. – № 14. – P. 1–8.
205. О природе новых маркеров общей патологии / В. Д. Папонов, Г. В. Папонова, А. М. Байдакова и др. // Тер. арх. – 2002. – № 12. – С. 91–95.
206. Дынник О. Б. Методы диагностики апоптоз-зависимых состояний / О. Б. Дынник, В. А. Березовский, В. Н. Залесский // Диагностика та лікування. – 2003. – № 4. – С. 56–60.
207. Kerr J. F. R. Shrinkage necrosis: a distinct mode of cellular death / J. F. R. Kerr // J. Pathol. – 1971. – № 105. – P. 13–20.
208. Kerr J. F. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics / J. F. R. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie // Br. J. Cancer. – 1972. – № 26. – P. 239–257.
209. Клубова А. С. Апоптоз и остеопороз / А. С. Клубова // Doctor. – 2004. – № 1. – С. 55–57.
210. Jonish Wild – type p53 induces apoptosis of myeloid leukaemic cells that is inhibited by interleukin – 6 / E. Rouach, D. Resnitzky, J. Lotem et al. // Nature. – 1991. – № 352. – P. 345–347.
211. Cullotta E. p53 sweeps through cancer research / E. Cullotta, D. E. Jr. Koshland // Science. – 1993. – № 262. – P. 1958–1961.
212. Deacetylation of p53 modulates its effect on cell growth and apoptosis / J. Luo, F. Su, D. Chen et al. // Ibid. – 2000. – № 408. – P. 377–381.
213. A common polymorphism acts as an intragenic modifier of mutant p53 behaviour / M. C. Marin, C. A. Jost, L. A. Brooks et al. // Nature Genet. – 2000. – № 25. – P. 47–54.
214. Green D. R. Apoptotic pathways : The roads to ruin / D. R. Green, J. C. Reed, D. R. Green // Cell. – 1998. – № 94. – P. 695–698.

215. 215Green D. R. Mitochondria and apoptosis / D. R. Green, J. C. Reed // *Science*. – 1998. – № 281. – P. 1309–1312.
216. Ярилин А. А. Апоптоз и его место в иммунных процессах / А. А. Ярилин // *Иммунология*. – 1996. – № 6. – С. 10–23.
217. Modulation of apoptosis pathways triggered by cytotoxic agents / E. Solary, S. Plenchette, O. Sordet et al. // *Therapie*. – 2001. – № 56 (5). – P. 511–518.
218. Самуилов В. Д. Программируемая клеточная смерть / В. Д. Самуилов, А. В. Олексин, Е. М. Лагунова // *Биохимия*. – 2000. – № 8. – С. 1029–1046.
219. Беленичев И. Ф. Митохондриальная дисфункция, ее регуляция и деструктивная роль при церебральной патологии. Нейроапоптоз / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный // *Новости медицины и фармации*. – 2009. – № 277. – С. 33–37.
220. Аруин Л. И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения / Л. И. Аруин // *Клиническая медицина*. – 2000. – № 1. – С. 5–10.
221. Блинов Д. В. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС (клинико-экспериментальное исследование): автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 03.00.04 «биохимия» / Д. В. Блинов. – М., 2004. – 25 с.
222. Беленичев И. Ф. Сигнальная роль активных форм кислорода в регуляции физиологических функций / И. Ф. Беленичев, О. В. Ганчева // *Патология*. – 2004. – Т. 1. – № 1. – С. 4–9.
223. Тайхлин Н. Т. Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и в опухолях / Н. Т. Тайхлин, А. Н. Райхлин // *Вопросы онкологии*. – 2002. – Т. 48. – № 2. – С. 159–170.
224. Полосухина Е. Р. Исследование экспрессии Fas (APO-1/CD95), опосредующего апоптоз, с помощью моноклонарных антител ICO при гемобластозах / Е. Р. Полосухина, А. Ю. Барышников, Ю. В. Шишкин // *Гематологическая трансфузиология*. – 2000. – № 4. – С. 3–6.
225. Cery V. L. Nucleotide sequence of t(14;18) chromosomal breakpoint in follicular lymphoma and demonstration of a breakpoint cluster region near transcriptional active locus on chromosome 18 / V. L. Cery, J. Sklar // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1985. – № 82. – P. 7439 – 7443.
226. Самуилов В. Д. Программируемая клеточная смерть [Электронный ресурс] / В. Д. Самуилов, А. В. Олексин, Е. М. Лагунова // – 2001. – Режим доступа: [http:// cellsmm.bio.msu.ru/edocs/samuilov-2html](http://cellsmm.bio.msu.ru/edocs/samuilov-2html).
227. Белушкина Н. Н. Роль апоптоза в патогенезе заболеваний [Электронный ресурс] / Н. Н. Белушкина, С. Е. Северин // 12 Кб. Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН. – 2001. – Режим доступа: <http://sciencefaculty.net.ru/lek/apoptosis.htm>.
228. Скулачев В. П. Феноптоз: запрограммированная смерть организма / В. П. Скулачев // *Биохимия*. – 1999. – № 12. – С. 1679–1688.
229. Фильченко А. А. Апоптоз и рак / А. А. Фильченко, Р. С. Стойка. – К.: Морион, 1999. – 184 с.
230. Expression of the bcl-2 gene product in follicular lymphoma / P. Gaulard, M. F. Agay, M. Peuchmaur et al. // *Am J. Pathol*. – 1992. – V. 140. – P. 1089–1095.
231. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death / D. Hockenbery, G. Nunes, C. Milliman et al. // *Nature*. – 1990. – V. 348. – P. 334–336.
232. Detection of bcl-2 protein and bcl-2 messenger RNA in normal and neoplastic lymphoid tissues by immunohistochemistry and in situ hybridization / E. Kondo, S. Nakamura, H. Onoue et al. // *Blood*. – 1992. – V. 80. – P. 2044–2051.
233. Bcl-2/Bax a rheostat that regulates an antioxidant pathway and cell death / S. J. Korsmeyer, J. R. Shutter, D. J. Veis [et al.] // *Semin. Biol.* – 1995. – V. 4. – № 6. – P. 327–332.

234. Задорожна Т. Д. Иммуногистохимические и ультраструктурные особенности регуляторного апоптоза и экспрессии калогенов у детей с хроническими вирусными гепатитами / Т. Д. Задорожна, Т. С. Березенко, Е. А. Пасечник // Буковинський медичний вісник. – 2004. – № 3–4. – С. 164–167.
235. Барышников А. Ю. Программированная клеточная смерть (апоптоз) / А. Ю. Барышников // Рос. онкол. журнал. – 1996. – № 1. – С. 58–61.
236. Голосная Г. С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных / Г. С. Голосная // Педиатрия. – 2005. – № 3. – С. 30–36.
237. Пинеллис В. Г. Патология нейрона (от гипотезы к диагностике заболеваний центральной нервной системы у детей) / В. Г. Пинеллис // Актовая речь. РАМН, Научный центр здоровья детей, НИИ педиатрии. – М., 1998. – 39 с.
238. Громова О. А. Мультимодальный эффект церебролизина – против воинствующего редукционизма / О. А. Громова, Н. М. Трошкин // Нові стратегії в неврології: XI Міжнародна конференція: Мат. конф. – К., 2009. – С. 152–170.
239. Владимирская Е. В. Механизмы апоптотической гибели клеток / Е. В. Владимирская // Гематол. и трансфузиол. – 2002. – Т. 47. – № 2. – С. 35–40.
240. Завалишин И. А. Гибель нейрона – кардинальная проблема неврологии и психиатрии / И. А. Завалишин, М. Н. Захарова // Вестник РАМН. – 1999. – № 1. – С. 28–33.
241. Анализ связи полиморфизма генов GSTT1, GSTM1, CYP2C19 и CYP2E1 с атопией у жителей г. Томска / М. Б. Фрейдин, Е. Ю. Брагина, Ф. И. Петровский и др. // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5. – № 1–2. – С. 107–112.
242. Баранов В. Генетический паспорт. Кому и зачем он нужен [Электронный ресурс] / В. Баранов // Интернет-журнал «Коммерческая Биотехнология». – Режим доступа к журналу: <http://www.cbio.ru/article.php?storyid=3106>.
243. A Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler et al. // Analytical Biochemistry. – 1996. – № 236. – P. 184–186.
244. Association of DNA adducts and genotypes with birth weight / R. J. Sram, B. Binkova, J. Dejmeck et al. // Mut Research. – 2006. – № 608. – P. 121–128.
245. Hayes J. D. Glutathione Transferases / J. D. Hayes, J. U. Flanagan, I. R. Jowsey // Annu Rev Pharmacol Toxicol. – 2005. – № 45. – P. 51–88.
246. Single nucleotide polymorphism seeking long term association with complex disease / BW. Kirk, M. Feinsod, R. Favis et al. // Nucleic Acids Res. – 2002. – Vol. 30, № 15. – P. 3295–3311.
247. Shi MM. Enabling large-scale pharmacogenetic studies by high-throughput mutation detection and genotyping technologies / MM.Shi // Clin Chem – 2001. – Vol.47, № 2. – P. 164–172.
248. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans / N. C. Arbour, E. Lorenz, B. C. Schutte et al. // Nat Genet. – 2000. – Vol. 25. – № 2. – P. 187–191.
249. TLR4 gene variants modify endotoxin effects on asthma / M. Werner, R. Topp, K. Wimmer et al. // J Allergy Clin Immunol. – 2003. – Vol. 112. – № 2. – P. 323–330.
250. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of Gram-negative infections / D. M. Agnese, J. E. Calvano, S. J. Hahn et al. // J Infect Dis. – 2002. – Vol. 186. – № 10. – P. 1522–1525.
251. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with Gram-negative septic shock / E. Lorenz, J. P. Mira, K. L. Frees et al. // Arch Intern Med. – 2002. – Vol. 162. – № 9. – P. 1028–1032.
252. Polymorphisms in toll-like receptor 4 and the systemic inflammatory response syndrome / N. J. Child, I. A. Yang, M. C. Pulletz et al. // Biochem Soc Trans. – 2003. – Vol. 31. – № 3. – P. 652–653.

253. A functional polymorphism of toll-like receptor 4 is not associated with likelihood or severity of meningococcal disease / R. C. Read, J. Pullin, S. Gregory et al. // *J Infect Dis.* – 2001. – Vol. 184. – № 5. – P. 640–642.
254. Pol W. IgG receptor polymorphisms: risk factors for disease / W. Pol, JG.Winkel // *Immunogenetics.* – 1998. – Vol. 48. – № 3. – P. 222–232.
255. Sorge N. M. FcγR polymorphisms: implications for function, disease susceptibility and immunotherapy / NM. Sorge, WL. Pol, JG.Winkel // *Tissue Antigens* –2003. – Vol. 61. – № 3. – P. 189–202.
256. Smith I. FcγRIIa and FcγRIIIb polymorphisms were not associated with meningococcal disease in Western Norway / I. Smith, C. Vedeler, A. Halstensen // *Epidemiol Infect.* – 2003. – Vol. 130. – № 2. – P. 193–199.
257. Fey receptor allotypes in children with bacterial meningitis. A preliminary study / I. Tezcan, A. I. Berkel, F. Ersoy et al. // *Turk J Pediatr.* – 1998. – Vol. 40. – № 4. – P. 533–538.
258. Fey receptor Ha (CD32) polymorphism in fulminant meningococcal septic shock in children / R. G. Bredius, B. H. Derck, C. A. Fijen et al. // *J Infect Dis.* –1994. – Vol. 170. – №4. – P. 848–853.
259. Associations between Fey receptor IIa polymorphisms and the risk and prognosis of meningococcal disease / P. Domingo, E. Muniz-Diaz, M. A. Baraldes et al. // *Am J Med.* – 2002. – Vol. 112. – №1. – P. 19–25.
260. Meningococcal disease and polymorphism of FcγRIIa (CD32) in late complement component-deficient individuals / A. E. Platonov, E. J. Kuijper, IV.Vershinina et al. // *Clin Exp Immunol.* – 1998. – Vol. 111. – № 1. – P. 97–101.
261. Association of human FcγRIIa (CD32) polymorphism with susceptibility to and severity of meningococcal disease / A. E. Platonov, G. A. Shipulin, IV. Vershinina et al. // *Clin Infect Dis.* – 1998. – Vol. 27. – №4. – P. 746–750.
262. Relevance of Fey receptor and interleukin-10 polymorphisms for meningococcal disease / W. L. Pol, TW. Huizinga, G. Vidarsson et al. // *J Infect Dis.* – 2001. – Vol. 184. – № 12. – P. 1548–1555.
263. Fijen C. A. Polymorphism of IgG Fc receptors in meningococcal disease / C. A. Fijen, R. G. Bredius, E. J. Kuijper // *Ann Intern Med.* – 1993. – Vol. 119. – №7 Pt 1. – P. 636.
264. Association between FcγRIIa-R131 allotype and bacteremic pneumococcal pneumonia / A. M. Yee, H. M. Phan, R. Zuniga et al. // *Clin Infect Dis.* – 2000. – Vol. 30. – №1. – P. 25–28.
265. Lieke A. Fey receptor Ha (CD32) heterogeneity in patients with recurrent bacterial respiratory tract infections / A. Lieke, M. Sanders, J. G. J. vdW // *J Infect Dis.* – 1994. – Vol. 170. – P. 854–861.
266. Turner M. W. Mannose-binding lectin (MBL) in health and disease / M. W. Turner // *Immunobiology.* – 1998. – Vol. 199. – №2. – P. 327–339.
267. Kuhlman M. The human mannose-binding protein functions as an opsonin / M. Kuhlman, K. Joiner, R. A. Ezekowitz // *J. ExpMed.* – 1989. – Vol. 169. – №5. – P. 1733–1745.
268. Mannose binding protein gene mutations associated with unusual and severe infections in adults / J. A. Summerfield, S. Ryder, M. Sumiya et al. // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – №8954. – P. 886–889.
269. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood / A. Koch, M. Melbye, P. Sorensen et al. // *JAMA.* – 2001. – Vol. – 285. – №10. – P. 1316–1321.
270. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. Meningococcal Research Group / M. L. Hibberd, M. Sumiya, J. A. Summerfield et al. // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353, №9158. – P. 1049–1053.
271. Mannose-binding lectin gene polymorphism is a modulating factor in repeated respiratory infections / K. Gomi, Y. Tokue, T. Kobayashi et al. // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – №1. – P. 95–99.



272. Sattler R. Molecular mechanisms of calcium-dependent excitotoxicity / R. Sattler, M. Tymianski // *J Mol Med.* – 2000. – Vol. 78. – №1. – P. 3–13.
273. Kruse J. Understanding Blood Lactate Analysis / J. Kruse // *The Journal for Respiratory Care Practitioners.* – 1995. – P. 63–69.
274. Дифференційовані підходи к ранній реабілітації дітей з перинатальними поразками нервної системи / Кириллова Л. Г., Васпленко М. А., Качук Л. И. и др. // *Перинатологія та педіатрія.* – 2003. – №3. – С. 6–9.
275. Mitochondrial permeability transition in CNS trauma: cause or effect of neuronal cell death? / P. G. Sullivan, A. G. Rabchevsky, P. C. Waldmeier et al. // *J Neurosci Res.* – 2005. – Vol. – 79. – P. 231–239.
276. Improvement in mitochondrial dysfunction as a new surrogate efficiency measure for preclinical trials: dose-response and time-window profiles for administration of the calcium channel blocker ziconotide in experimental brain injury / B. H. Verweij, J. P. Muizelaar, F. C. Vinas et al. // *J Neurosurg.* – 2000. – Vol. 93. – № 5. – P. 829–834.
277. Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients / PR. Lowe, HF. Galley, A. Abdel-Fattah et al. // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – №1. – P. 34–38.
278. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study / S. Roy, K. Knox, S. Segal et al. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – № 9317. – P. 1569–1573.
279. Variation in the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease/ S. Nadel, M. J. Newport, R. Booy et al. // *J Infect Dis.* – 1996. – Vol. 174. – №4. – P. 878–880.
280. McArthur JA. Association between the A/A genotype at the lymphotoxin- $\alpha$ +250 site and increased mortality in 90. children with positive blood cultures / J. A. McArthur, Q. Zhang, M. W. Quasney // *Pediatr Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 3. – №4. – P. 341–344.
281. Association of TNF2, a TNF- $\alpha$  promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study / J. P. Mira, A. Cariou, F. Grail et al. // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – №6. – P. 561–568.
282. Comparison of two polymorphisms of the interleukin-1 gene family: interleukin-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis / XM. Fang, S. Schroder, A. Hoeft et al. // *CritCare Med.* – 1999. – Vol.27. – №7. – P. 1330–1334.
283. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and mortality in patients with severe sepsis / F. Arnalich, D. Lopez-Maderuelo, R. Codoceo et al. // *Clin Exp Immunol.* – 2002. – Vol.127. – №2. – P. 331–336.
284. Variation within genes encoding interleukin-1 and the interleukin-1 receptor antagonist influence the severity of meningococcal disease / RC. Read, C. Cannings, SC. Naylor et al. // *Ann Intern Med.* – 2003. – Vol.138, №7. – P. 534–541.
285. Is interleukin-6 –174 genotype associated with the development of septicemia in preterm infants? / D. Harding, S. Dhamrait, A. Millar et al. // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 112. – № 4. P. 800–803.
286. Haplotype mapping of the bronchiolitis susceptibility locus near ILS / K. Rowlands, E. Lockhart, M. Sharland et al. // *Hum Genet.* – 2004. – Vol. 114. – №3. – P. 272–279.
287. Increased in vivo transcription of an IL-8 haplotype associated with respiratory syncytial virus disease-susceptibility/ D. Hacking, J. C. Knight, K. Rockett et al. // *Genes Immun.* – 2004. – Vol.5. – № 4. – P. 274–282.
288. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia / P. M. Gallagher, G. Lowe, T. Fitzgerald et al. // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – № 2. – P. 154–156.
289. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism / B. M. Schaaf, F. Boehmke, H. Esnaashari et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – №4. – P. 476–480.

290. The septic shock associated HSPA1B1267 polymorphism influences production of HSPA1A and HSPA1B/ S. E. Temple, K. Y. Cheong, K. G. Ardlie et al. // *Intensive Care Med.* – 2004. – Vol.30. – №9. – P. 1761–1767.
291. Severity of meningococcal disease in children and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism / D. Harding, P. B. Baines, D. Brull et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – № 8. – P. 1103–1106.
292. Aird W. C. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis / W. C. Aird // *Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 29. – № 7 Suppl. – P. S28–S35.
293. Types 1 and 2 plasminogen activator inhibitor and tumor necrosis factor  $\alpha$  in patients with sepsis / J. A. Paramo, J. L. Perez, M. Serrano et al. // *Thromb Haemost.* – 1990. – Vol. 64. – №1. – P. 3–6.
294. Plasminogen activator inhibitor 1 and 2,  $\alpha$ -2-antiplasmin, plasminogen, and endotoxin levels in systemic meningococcal disease / P. Brandtzaeg, G. B. Joo, B. Brusletto et al. // *Thromb Res.* Lewis J. F., Jobe A. H. – 1990. – Vol. 57. – №2. – P. 271–278.
295. Lewis J. F. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome / J. F. Lewis, A. H. Jobe // *Am Rev Respir Dis.* – 1993. – Vol. 147. – №1. – P. 218–233.
296. Alveolar surfactant and adult respiratory distress syndrome. Pathogenetic role and therapeutic prospects / W. Seeger, A. Gunther, HD. Walmrath et al. // *Clin Invest.* – 1993. – Vol. 71. – №3. – P. 177–190.
297. Pulmonary surfactant proteins A and D recognize lipid ligands on *Mycoplasma pneumoniae* and markedly augment the innate immune response to the organism / H. Chiba, S. Pattanajitvilai, H. Mitsuzawa et al. // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – №3. – Suppl. – P. 426S.
298. Floros J. Human SP-A: then and now / J. Floros, AM.Karinch // *Am J Physiol.* – 1995. – Vol. 268. – №2. – Pt 1. – P. L162–L165.
299. Surfactant protein-A-deficient mice are susceptible to *Pseudomonas aeruginosa* infection / A. M. LeVine, K. E. Kurak, MD. Bruno et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 1998. – Vol. 19. – №4. – P. 700–708.
300. Alveolar macrophages, surfactant lipids, and surfactant protein B regulate the induction of immune responses via the airways / J. F. Iwaarden, E. Claassen, S. H. Jeurissen et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2001. – Vol. 24. – №4. – P. 452–458.
301. Wright J. R. Immunomodulatory functions of surfactant. / J. R.Wright // *Physiol Rev* – 1997. – Vol. 77, №4. – P. 931–962.
302. Surfactant proteins A and D inhibit the growth of Gram-negative bacteria by increasing membrane permeability/ H. Wu, A. Kuzmenko, S. Wan et al. // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 111. – №10. – P. 1589–1602.
303. Lahti M. Surfactant protein C gene variation in the Finnish population-association with perinatal respiratory disease/ M. Lahti, R. Marttila, M. Hallman // *Eur J Hum Genet.* – 2004. – Vol. 12. – №4. – P. 312–320.
304. Polymorphisms of human SP-A, SP-B, and SP-D genes: association of SP-B Thr131Ile with ARDS / Z. Lin, C. Pearson, V. Chinchilli et al. // *Clin Genet.* – 2000. – Vol. 58. – № 3. – P. 181–191.
305. Pantelidis P. Surfactant gene polymorphisms and interstitial lung diseases / P. Pantelidis, S. Veeraraghavan, R. M. du Bois // *Respir Res.* – 2002. – Vol. 3. – № 1. – P. 14.
306. Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins / JR.Wright // *Nat Rev Immunol.* – 2005. – Vol. 5. – №1. – P. 58–68.
307. Floros J. Surfactant protein A and B genetic variants and respiratory distress syndrome: allele interactions / J. Floros, R. Fan // *Biol Neonate.* – 2001. – Vol. 80. – № Suppl. – P. 22–25.
308. Surfactant protein (SP) B associations and interactions with SP-A in white and black subjects with respiratory distress syndrome / J. Floros, R. Fan, S. Diangelo et al. // *Pediatr Int.* – 2001. – Vol. 43. – №6. – P. 567–576.
309. Family-based transmission disequilibrium test (TDT) and case-control association studies reveal surfactant protein A (SP-A) susceptibility alleles for respiratory distress syndrome

- (RDS) and possible race differences / J. Floros, R. Fan, A. Matthews et al. // *Clin Genet.* – 2001. – Vol. 60. – № 3. – P. 178–187.
310. Association between surfactant protein A gene locus and severe respiratory syncytial virus infection in infants / J. Lofgren, M. Ramet, M. Renko // *J Infect Dis.* – 2002. – Vol. 185. – № 3. – P. 283–289.
311. Targeted disruption of the surfactant protein B gene disrupts surfactant homeostasis, causing respiratory failure in newborn mice / J. C. Clark, S. E. Wert, C. J. Bachurski et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1995. – Vol. 92. – № 17. – P. 7794–7798.
312. Floros J. Surfactant proteins: molecular genetics of neonatal pulmonary diseases / J. Floros, P. Kala // *Annu Rev Physiol.* – 1998. – Vol. 60. – P. 365–384.
313. Human surfactant protein B: structure, function, regulation, and genetic disease / J. A. Whitsett, L. M. Nogee, T. E. Weaver et al. // *Physiol Rev.* – 1995. – Vol. 75. – № 4. – P. 749–757.
314. Surfactant protein-B-deficient mice are susceptible to hyperoxic lung injury / K. Tokieda, H. S. Iwamoto, C. Bachurski et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 1999. – Vol. 21. – № 4. – P. 463–472.
315. An SP-B gene mutation responsible for SP-B deficiency in fatal congenital alveolar proteinosis: evidence for a mutation hotspot in exon 4 / Z. Lin, DE. deMello, M. Wallot et al. // *Mol Genet Metab.* – 1998. – Vol. 64. – № 1. – P. 25–35.
316. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds / L. M. Nogee, G. Gamier, H. C. Dietz et al. // *J Clin Invest.* – 1994. – Vol. 93. – № 4. – P. 1860–1863.
317. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome / T. J. Gregory, W. J. Longmore, M. A. Moxley et al. // *J Clin Invest.* – 1991. – Vol. 88. – № 6. – P. 1976–1981.
318. Surfactant protein A (SP-A) is decreased in acute parenchymal lung injury associated with polytrauma / U. Pison, U. Obertacke, W. Seeger et al. // *Eur J Clin Invest.* – 1992. – Vol. 22. – № 11. – P. 712–718.
319. Pison U. BJ. The adult respiratory distress syndrome: pathophysiological concepts related to the pulmonary surfactant system. In Robertson BTH, ed. *Surfactant Therapy for Lung Disease* / U. BJ. Pison, S. Pietschmann. – New York: Marcel Dekker, 1995. – P. 167–197.
320. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome / R. P. Marshall, S. Webb, G. J. Bellingan et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – № 5. – P. 646–650.
321. Incidence and risk factors of catheter-related deep vein thrombosis in a pediatric intensive care unit: a prospective study / C. Beck, J. Dubois, A. Grignon et al. // *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 133. – № 2. – P. 237–241.
322. Complications of central venous catheterization in critically ill children / J. Casado-Flores, J. Barja, R. Martino et al. // *Pediatr Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 2. – № 1. – P. 57–62.
323. Prevalence of deep venous thrombosis in the lower extremities of children in the intensive care unit / G. A. DeAngelis, J. McIlhenny, D. F. Willson et al. // *Pediatr Radiol.* – 1996. – Vol. 26. – № 11. – P. 821–824.
324. Derish M. Venous catheter thrombus formation and pulmonary embolism in children / M. Derish, D. Smith, L. Frankel // *Pediatr Pulmonol.* – 1995. – Vol. 20. – P. 349–354.
325. Donnelly K. M. Venous thromboembolic disease in the pediatric intensive care unit / K. M. Donnelly // *Curr Opin Pediatr.* – 1999. – Vol. 11. – № 3. – P. 213–217.
326. Femoral central venous catheter-associated deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis / J. A. Gutierrez, R. Bagatell, MP. Samson et al. // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – № 1. – P. 80–83.
327. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications / M. P. Massicotte, D. Dix, P. Monagle et al. // *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 133. – № 6. – P. 770–776.

328. David M. Venous thromboembolic complications in children / M. David, M. Andrew // *J. Pediatr.* – 1993. – Vol. 123. – № 3. – P. 337–346.
329. Catheter-related thrombosis in critically ill children: comparison of catheters with and without heparin bonding / B. Krafte-Jacobs, C. J. Sivit, R. Mejia et al. // *J. Pediatr.* – 1995. – Vol. 126. – №1. – P. 50–54.
330. A prospective study of femoral catheter-related thrombosis in children / G. A. Talbott, W. D. Winters, S.L. Bratton et al. // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 1995. – Vol. 149. – № 3. – P. 288–291.
331. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands / C. H. Ommen, H. Heijboer, H. R. Buller et al. // *J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 139. – №5. – P. 676–684.
332. Dahlback B. Blood coagulation/ B. Dahlback // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – №9215. – P. 1627–1632.
333. Stefano V. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management / V. de Stefano, G. Finazzi, P. M. Mannucci // *Blood.* – 1996. – Vol. 87. – № 9. – P. 3531–3544.
334. Inherited predisposition to thrombosis / J. P. Miletich, S. M. Prescott, R. White et al. // *Cell.* – 1993. – Vol. 72. – №4. – P. 477–480.
335. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C / R. M. Bertina, B. P. Koelman, T. Koster et al. // *Nature.* – 1994. – Vol. 369, №6475. – P. 64–67.
336. Prevalence of the factor V Leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease / J. N. Hagstrom, J. Walter, R. Bluebond-Langner et al. // *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 133. – №6. – P. 777–781.
337. Bertina R. M. The prothrombin 20210 G to A variation and thrombosis / R. M. Bertina // *Curr Opin Hematol.* – 1998. – Vol. 5. – №5. – P. 339–342.
338. Polymorphisms in the prothrombin gene and their association with plasma prothrombin levels / H. Ceelie, R.M. Bertina, Vlieg A. van Hyleckama et al. // *Thromb Haemost.* – 2001. – Vol. 85. – №6. – P. 1066–1070.
339. Prothrombin A19911G and G20210A polymorphisms role in thrombosis / E. Perez-Ceballos, J. Corral, I. Alberca et al. // *Br J. Haematol.* – 2002. – Vol. 118. – №2. – P. 610–614.
340. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis / S. R. Poort, F. R. Rosendaal, P. H. Reitsma et al. // *Blood.* – 1996. – Vol. 88. – №10. – P. 3698–3703.
341. Antithrombin Vicenza, Ala 384 to Pro (GCA to CCA) mutation, transforming the inhibitor into a substrate / R. Caso, D.A. Lane, E.A. Thompson et al. // *Br J Haematol.* – 1991. – Vol. 77. – №1. – P. 87–92.
342. Antithrombin Milano, single amino acid substitution at the reactive site, Arg393 to Cys / H. Erdjument, D.A. Lane, H. Ireland et al. // *Thromb Haemost.* – 1988. – Vol. 60. – №3. – P. 471–475.
343. A novel amino acid substitution in the reactive site of a congenital variant antithrombin. Antithrombin pescara, ARG393 to pro, caused by a CGT to CCT mutation / D.A. Lane, H. Erdjument, E. Thompson et al. // *J Biol Chem.* – 1989. – Vol. 264. – №17. – P. 10200–10204.
344. Antithrombin III mutation database: first update. For the Thrombin and its Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis / D. A. Lane, R. J. Olds, M. Boisclair et al. // *Thromb Haemost.* – 1993. – Vol. 70. – №2. – P. 361–369.
345. Lane. Antithrombin III: summary of first database update / D. A. Lane, R. J. Olds, S. L. Thein // *Nucleic Acids Res.* – 1994. – Vol. 22. – №17. – P. 3556–3559.

346. Complex association of protein C gene promoter polymorphism with circulating protein C levels and thrombotic risk / M. Aiach, V. Nicaud, M. Alhenc-Gelas et al. // *Arterioscler Thromb Vase Biol.* – 1999. – Vol. 19. – №6. – P. 1573–1576.
347. The Ser 460 to Pro substitution of the protein S a (PROS1) gene is a frequent mutation associated with free protein S (type Ha) deficiency / J. Duchemin, S. Gandrille, D. Borgel et al. // *Blood.* – 1995. – Vol. 86. – №9. – P. 3436–3443.
348. The Ser460Pro mutation in recombinant protein S Heerlen does not affect its APC-cofactor and APC-independent anticoagulant activities / RR. Koenen, L. Gomes, G. Tans et al. // *Thromb Haemost.* – 2004. – Vol. 91. – № 6. – P. 1105–1114.
349. The APC-independent anticoagulant activity of protein S in plasma is decreased by elevated prothrombin levels due to the prothrombin G20210A mutation / RR. Koenen, G. Tans, R. van Oerle et al. // *Blood.* – 2003. – Vol. 102. – № 5. – P. 1686–1692.
350. Reitsma P. H. Three novel mutations in five unrelated subjects with hereditary protein S deficiency type I / P. H. Reitsma, H. K. Ploos van Amstel, R. M. Bertina // *J. Clin Invest.* – 1994. – Vol. 93. – №2. – P. 486–492.
351. Identification of eight point mutations in protein S deficiency type I-analysis of 15 pedigrees / E. Gomez, S. R. Poort, R. M. Bertina et al. // *Thromb Haemost.* – 1995. – Vol. 73. – №5. – P. 750–755.
352. The methylentetrahydrofolate reductase C677T point mutation is a risk factor for vascular access thrombosis in hemodialysis patients / M. Fukasawa, K. Matsushita, M. Karniyama et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – №3. – P. 637–642.
353. The 894 G > T variant of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) increases the risk of recurrent venous thrombosis through interaction with elevated homocysteine levels / S. G. Heil, M. Den Heijer, B. J. Van Der Rijt-Pisa et al. // *J Thromb Haemost.* – 2004. – Vol. 2. – № 5. – P. 750–753.
354. Association of a genetic variant of endothelial nitric oxide synthase with the 1 year clinical outcome after coronary stent placement / O. Gorchakova, W. Koch, N. von Beckerath et al. // *Eur Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – № 9. – P. 820–827.
355. Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with myocardial infarction / Y. Shimasaki, H. Yasue, M. Yoshimura et al. // *J. Am Coll Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – №7. – P. 1506–1510.
356. Standeven K. F. The molecular physiology and pathology of fibrin structure/function / K. F. Standeven, R. A. Ariens, P. J. Grant // *Blood Rev.* – 2005. – Vol. 19. – №5. – P. 275–288.
357. Functional analysis of the fibrinogen a Thr312Ala polymorphism: effects on fibrin structure and function / KF.Standeven, PJ. Grant, AM. Carter et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, №18. – P. 2326–2330.
358. Manco-Johnson M. J. Disorders of hemostasis in childhood: risk factors for venous thromboembolism / M. J. Manco-Johnson // *Thromb Haemost.* – 1997. – Vol. 78. – №1. – P. 710–714.
359. A-Fibrinogen Thr312Ala polymorphism and venous thromboembolism / A. M. Carter, A. J. Catto, H. P. Kohler et al. // *Blood.* – 2000. – Vol. 96. – №3. – P. 1177–1179.
360. The factor XIII V34L polymorphism accelerates thrombin activation of factor XIII and affects cross-linked fibrin structure / R. A. Ariens, H. Philippou, C. Nagaswami et al. // *Blood.* – 2000. – Vol. 96. – №3. – P. 988–995.
361. Val34Leu polymorphism of plasma factor XIII: biochemistry and epidemiology in familial thrombophilia / I. Balogh, G. Szoke, L. Karpati et al. // *Blood.* – 2000. – Vol. 96. – №7. – P. 2479–2486.
362. Effect of Val34Leu polymorphism on the activation of the coagulation factor XIII-A / U. Wartiovaara, H. Mikkola, G. Szoke [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2000. – Vol. 84, №4. – P. 595–600.

363. The FXIII Val 34 Leu mutation and the risk of venous thrombosis / M. Alhenc-Gelas, J. L. Reny, M. L. Aubry et al. // *Thromb Haemost.* – 2000. – Vol. 84. – №6. – P. 1117–1118.
364. Factor XIII Val34Leu polymorphism and risk of deep vein thrombosis / M. Margaglione, A. Bossone, V. Brancaccio et al. // *Thromb Haemost.* – 2000. – Vol. 84. – №6. – P. 1118–1119.
365. Evans W. E. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics / W. E. Evans, M. V. Relling // *Sciencel.* – 999. – Vol. 286. – №5439. – P. 487–491.
366. Vesell E. S. Pharmacogenetic perspectives gained from twin and family studies / E. S. Vesell // *Pharmacol Ther.* – 1989. – Vol. 41. – №3. – P. 535–552.
367. Twenty years of biochemistry of human P450s: purification, expression, mechanism, and relevance to drugs / F. P. Guengerich, N. A. Hosea, A. Parikh et al. // *Drug Metab Dispos.* – 1998. – Vol. 26, №12. – P. 1175–1178.
368. Meyer U. A. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism / U. A. Meyer, U.M.Zanger // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 1997. – Vol. 37. – P. 269–296.
369. Evans WE. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics / W. E. Evans, M. V.Relling // *Nature.* – 2004. – Vol. 429. – № 6990. – P. 464–468.
370. *Science and Practice of Pediatric Critical Care Medicine* / S. Derek, R. Wheeler, P. Hector et al. – London : Springer-Verlag, 2009. – 199 p.
371. Pirmohamed M. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drugreactions / M. Pirmohamed, B. K. Park // *Toxicol.* – 2003. – №192. – P. 23–32.
372. Григорьева С. А. Изучение генетически обусловленной чувствительности к действию мутагенов окружающей среды в индивидуальном мультигенезе на клетках человека: автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.07 «Гигиена», 03.00.15 «генетика» / С. А. Григорьева. – М., 2007. – 25 с.
373. Григорьева С. А. Связь аллельных вариантов генов детоксикации ксенобiotиков с цитогенетическим ответом на действие мутагена / С. А. Григорьева, В. А. Никитина, Ю. А. Ревазова // *Гигиена и санитария.* – 2007. – №5. – С. 62–63.
374. Создание биочипа для анализа полиморфизма в генах системы биотрансформации / А. С. Глогов, Т. В. Наседкина, Т. Э. Иващенко и др. // *Молекулярная биология.* – 2005. – Т. 39. – № 3. – С. 403–412.
375. Proteus mirabilis glutathione S-transferase B 1–1 is involved in protective mechanisms against oxidative and chemical stress / N. Allocati, B. Favaloro, M. Masulli et al. // *Biochem. J.* – 2003. – V. 373. – P. 305–311.
376. An J. N. SKN-1links C. elegans mesendodermal specification to a conserved oxidative stress response / J. N. An, T. K. Blackwell // *Genes Dev.* – 2003. – V. 17. – P. 1882–1893.
377. Regulation of the Arabidopsis transcriptome by oxidative stress / R. Desican, S. A-H-Mackerness, J. T. Hancock et al. // *Plant Physiol.* – 2001. – V. 127. – P. 159–172.
378. A stress-responsive glutathione S-transferase confers resistance to oxidative stress in Caenorhabditis elegans / B. Leiers, A. Kampkötter, C. G. Grevelding et al. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2003. – V. 34. – P. 1405–1415.
379. Distinct roles for glutathione S-transferases in the oxidative stress response in Schizosaccharomyces pombe / E. A. Veal, W. M. Toone, N. Jones et al. // *J. Biol. Chem.* – 2002. – V. 277. – P. 323–331.
380. Wang M. C. JNK signaling confers tolerance to oxidative stress and extends life-span in Drosophila / M. C. Wang, D. Bohmann, H. Jasper // *Develop. Cell.* – 2003. – V. 5. – P. 811–816.
381. Куріліна Т. В. Стан глутатионової антиоксидантної системи у доношених немовлят, народжених від матерів із звичним невиношуванням вагітності ендокринного генезу / Т. В. Куріліна // *Перинатология и педиатрия.* – 2006. – №1 (25). – С. 27–30.
382. Меньшикова Е. Б. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зеньков // *Успехи молекулярной биологии.* – 2005. – Т. 113. – №8. – С. 442–454.

383. Влияние генов иммунохимического гемостаза на вынашивание беременности / А. В. Шабалдин, О. С. Макаренко, О. А. Глушкова и др. // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2007. – № 3. – С. 4–8.
384. Горovenko Н. Г. Роль спадкових факторів у розвитку перинатальної патології новонароджених / Н. Г. Горovenko, З. І. Россоха, С. В. Подольська // Современная педиатрия. – 2007. – № 1 (14). – С. 162–167.
385. Дмитриева А. И. Роль полиморфных генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и гена р53 в патогенезе онкологических заболеваний: автореф. диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: спец. 14.0016. «патологическая физиология», 14.0014. «онкология» / А. И. Дмитриева. – Томск, 2009. – 57 с.
386. Генетический полиморфизм глутатион-S-трансферазы GSTM1 и GSTT1 у детей, больных бронхиальной астмой / В. А. Вавилин, О. Б. Часовникова, В. В. Ляхович и др. // Вопросы медицинской химии. – 2000. – № 4. – С. 23–31.
387. Фрейдин М. Б. Оценка связи полиморфизма генов глутатион S-трансфераз с факторами риска атопической бронхиальной астмы / М. Б. Фрейдин, Е. Ю. Брагина, Л. М. Огородова // Генетика человека и патология: сборник научных трудов; под ред. В. П. Пузырева. – Вып. 6. – Томск: Печатная мануфактура, 2002. – С. 220–225.
388. Шунько Є. Є. Фактори перинатального ризику і актуальні питання сучасної неонатології / Є. Є. Шунько // Мед. весвіт. – 2002. – Т. 2. – № 1–2. – С. 106–110.
389. Радугин Г. М. Репродуктивные потери / Г. М. Радугин, О. Г. Фролова. – М.: Триада-Х. – 1997. – 154 с.
390. Респираторный дистресс у новорожденных / [Фомичев М. В., Боженков Д. В., Иванов С. Л. и др.]. – Екатеринбург: ООО «ИРА-УТР», 2007. – 481 с.
391. Low J. A. Intrapartum fetal asphyxia: definition, diagnosis and classification / J. A. Low // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1997. – V. 176. – P. 957–959.
392. Apgar V. A proposal for new method of the newborn infant / V. Apgar // Anest. Analq. – 1953. – № 32. – P. 260.
393. Papile L. A. The Apgar score in the 21 century / L. A. Papile // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 344. – P. 519–520.
394. Guidelines for perinatal care / American Academy of Pediatrics American College of Obstetricians and Gynecologists. – 4 edition. – 1997. – P. 123.
395. Суліма О. Г. Асфіксія при народженні / О. Г. Суліма // Сучасні принципи інтенсивної терапії та виходжування новонароджених: науково-практична школа-семинар: Матер. науково-практичної школи-семинару. – 2005. – Судақ. – С. 10–18.
396. Робертон Н. Р. К. Практическое руководство по неонатологии / Н. Р. К Робертон. – М.: Медицина, 1998. – 514 с.
397. Михельсон В. А. Церебральная оксиметрия в анестезиологии детского возраста / В. А. Михельсон, Г. Г. Прокопьев, В. В. Лазарев // Анестезиология и реанимация. – 1999. – № 4. – С. 4–8.
398. Brazelton T. B. Neonatal behavioral assessment scale. 2nd ed. / T. B. Brazelton. – London: Blackwell; Philadelphia: J.B. Lippincot, 1984. – 125 p.
399. Prechtl H. F. R. The neurological examination of the child nervous dysfunction / H. F. R. Prechtl, B. C. L. Touwen, H. F. R. Prechtl. – Philadelphia, 1970. – 231 p.
400. Dubowitz V. Muscle biopsy: A practical approach. 2nd ed / V. Dubowitz. – London etc.: Bailliere Tindall, 1985. – 720 p.
401. Amiel C. Les 60 questions de biologie de I internat / C. Amiel. – Paris, 1980. – V. 1. – P. 146–167.
402. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy / A. MacLennan // International Consensus Statement: BMJ. – 1999. – V. 319. – P. 1054–1059.
403. Александрович Ю. С. Современные особенности оказания реанимационной помощи новорожденным в Российской Федерации / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов,

- А. Ф. Тарасевич // Педиатрия, анестезиология и интенсивная терапия : V Российский конгресс: Матер. конгресса. – М., 2009. – С. 22–23.
404. Nelson K. B. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? / K. B. Nelson, A. Levinton // AJDC. – 1991. – V. 145. – P. 1325–1331.
405. Снисарь В. И. Влияние искусственной вентиляции легких на состояние церебральной перфузии у новорожденных / В. И. Снисарь, О. Г. Капустина, Д. Н. Сурков // Педиатрия, анестезиология и интенсивная терапия: V Российский конгресс: Матер. конгресса. – М., 2009. – С. 196–197.
406. Veelken N. Development of very low birth weight infants: a regional study of 371 survivor / N. Veelken, K. Stollhoff, M. Claussen // Eur. J. Pediatr. – 1991. – № 150. – P. 815–820.
407. Монгомери Т. В. Катамнестическое наблюдение за новорожденными высокого риска с оценкой их неврологического статуса / Т. В. Монгомери // Педиатрия. – 1995. – № 1. – С. 73–76.
408. Барашнев Ю. И. Руководство по безопасному материнству / Ю. И. Барашнев. – М.: Триада – X., 1998. – С. 373–432.
409. Blair E. A. A research definition for «birth asphyxia»? / E. A. Blair // Development Medicine and Child Neurology. – 1993. – V. 35. – P. 449–455.
410. Пальчик А. Б. Состояние нервной системы новорожденного (методические рекомендации) / А. Б. Пальчик. – СПб.: СПбГПМА, 2004. – 22 с.
411. Пальчик А. Б. Пограничные состояния нервной системы у новорожденных / А. Б. Пальчик // Педиатрия. – 1998. – №5. – С. 29–34.
412. Черствый Е. Д. Болезни плода, новорожденного и ребёнка / Е. Д. Черствый, Г. И. Кравцова. – Минск: Вышэйшая школа, 1991. – 477 с.
413. Корниенко Н. В. Детская нейрорентгенология / Н. В. Корниенко, В. И. Озерова. – М.: Медицина, 1993. – 443 с.
414. Володин Н. Н. Применение методов нейровизуализации для этапной диагностики эмбриофетальных и перинатальных повреждений головного мозга / Н. Н. Володин, М. А. Корнюшин, М. И. Медведев // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 4. – С. 13–16.
415. Lam B. C. C. Perinatal features of birth asphyxia and neurological outcome / B. C. C. Lam, C. Y. Yeung // Acta Paed. Japon. – 1992. – V. 34. – № 1. – P. 17–22.
416. Володин Н. Н. Компьютерная томография в комплексной диагностике при гипоксически-ишемических поражениях головного мозга новорожденных / Н. Н. Володин, М. И. Медведев, А. В. Горбунов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 1. – С. 19–20.
417. Almen T. Общее руководство по радиологии. Контрастные препараты в диагностической радиологии / T. Almen, P. Aspelin; под ред. Holger Petterson; Институт NICER: Швеция, 1995. – Т.2. – 667 с.
418. Ратнер А. Ю. Родовые повреждения нервной системы / А. Ю. Ратнер. – Казань: Казанский ун-т, 1985. – 331 с.
419. Stern L. Physiologic foundations of perinatal care / L. Stern. – London: Elsevier, 1998. – 340 p.
420. Бежинская Н. Р. Эхокардиологическая характеристика гемодинамики и сократительной способности миокарда у новорожденных с постгипоксической энцефалопатией / Н. Р. Бежинская // Пед. акуш. гинекол. – 1986. – № 4. – С. 9–11.
421. Вельховер Е. С. Иридодиагностика / Е. С. Вельховер. – М.: Медицина, 1998. – С. 62–109.
422. Володин Н. Н. Неонатология: национальное руководство / Н. Н. Володин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.
423. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia / L. G. M. Van Rooj, N. C. Toet, D. Osredkar et al. // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2005. – Vol. 90. – P. 245–251.



424. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants / L. Hellstorm-Westas, I. Rosen, L. S. de Vries et al. // *Neoreviews*. – 2006. – V. 7. – № 2. – P. 76–87.
425. Brazelton T. B. Neonatal Behavioral Assessment Scale / T. B. Brazelton // *Clinics in Developmental Medicine*. – №88. – London: Spastics International Medical Publication, 1988. – 125 p.
426. Prechtl H. F. R. The Neurological Examination of the Full Term Newboun Infant / H. F. R. Prechtl // *Clinics in Developmental Medicine*. – №63. – London-Philadelphia: SIMP / Heinemann, – 1977. – Spastics International Medical Publication. – 1988. – 68 p.
427. Amitl-Tison C. Evaluation neurologique du nouveaune et du nourisson / C. Amitl-Tison, A. Grenier. – Paris: Masson, 1980. – 82 p.
428. Amitl-Tison C. Neurological Assessment During the First Year of Life / C. Amitl-Tison, A. Grenier. – Oxford, N.Y.: Oxford University Press. – 1986. – 197 p.
429. Dubowitz L. M. S. The neurological assessment of the pre-term and full-term infant / L. M. S. Dubowitz, V. Dubowitz // *Clinics in Developmental Medicine*. – №79. – London, SIMP / Heinemann. – 1981. – P. 452–456.
430. Dubowitz L. M. S. The neurological assessment of the pre-term and full-term infant / L. M. S. Dubowitz, V. Dubowitz, E. Mercuri // *Clinics in Developmental Medicine* №148. – London: Mac-Keith Press. – 1999. – 155 p.
431. Zachariah Boukydis C. F. Clinical Use of the Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale / C. F. Zachariah Boukydis, Bigsby Rosemarie, M. LesterBarry // *PEDIATRICS*. – 2004. – Vol. 113. – №3. – P. 679–689.
432. Пальчик А. Б. Профилактика угрожающих состояний у детей / А. Б. Пальчик. – СПб. – 1993. – С. 23–25.
433. Пальчик А. Б. Скрининг-схема оценки состояния нервной системы новорожденного / А. Б. Пальчик. – СПб.: Смысл, 1995. – 88 с.
434. Пальчик А. Б. Пограничные состояния нервной системы у новорожденных / А. Б. Пальчик // *Педиатрия*. – 1998. – №5. – С. 29–34.
435. Клименко Т. М. К вопросу о стратегии сурфактантной терапии у недоношенных новорожденных с респираторным дистрессом / Т. М. Клименко, С. В. Водяницкая // *Актуальні проблеми неонатології: науковий симпозиум: Матер. симпозиуму*. – Судак, 2006. – С. 75–80.
436. Кліменко Т. М. Діагностика та прогнозування перебігу деструктивних гіпоксичних уражень центральної нервової системи у доношених новонароджених / Т. М. Кліменко, А. М. Закревський // *Актуальні проблеми неонатології: науковий симпозиум: Матер. симпозиуму*. – Судак, 2006. – С. 81–88.
437. Котова Н. В. Влияв профілактики передачі ВІЛ на стан здоров'я новонароджених та дітей першого року, народженими ВІЛ-інфікованими жінками / Н. В. Котова // *Фізіологія і патологія новонароджених: науково-практична конференція з міжнародною участю: Матер. конф.* – К., 2007. – С. 205–206.
438. Тищенко В. А. Нові технології в діагностиці і прогнозуванні інвалідизуючих уражень головного мозку у новонароджених дітей / В. А. Тищенко, Т. К. Мавропуло, А. І. Сідих // *Нові технології в наданні медичної допомоги новонародженим: спільна українсько-польська науково-практична конференція неонатологів: Матер. конф.* – К., 2000. – С. 105–107.
439. Володин Н. Н. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия – дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики и терапии / Н. Н. Володин, М. И. Мальцева, С. О. Рогаткин // *Российский педиатрический журнал*. – 2001. – №1. – С. 4–8.
440. Королева Г. А. Критерии тяжести гипоксического и травматического поражения центральной нервной системы у новорожденных / Г. А. Королева, Н. В. Лихачева // *Нові технології в наданні медичної допомоги новонародженим: спільна українсько-польська науково-практична конференція неонатологів: Матер. конф.* – К., 2000. – С. 49–52.

441. Рыжак Г. А. Кортиксин и регуляция функции головного мозга / Г. А. Рыжак, В. В. Малинин, Т. Н. Платонов. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2003. – 208 с.
442. Рыжак Г. А. Применение кортиксина при заболеваниях центральной нервной системы у детей / Г. А. Рыжак, Т. Н. Платонова. – СПб.: ООО «Фирм РОСТА», 2004. – С. 21–24.
443. Александровская М. М. Сосудистые изменения в мозге при различных патологических состояниях / М. М. Александровская. – М.: «Медгиз», 1955. – 308 с.
444. Pathophysiology of perinatal asphyxia / C. E. Williams, E. C. Mallard, W. K. M. Tan et al. // Clin Perinatol. – 1993. – №20. – С. 305–308.
445. Верещагин И. В. Нейронауки в рамках программы «десятилетие мозга» / И. В. Верещагин // Неврологический вестник. – 2001. – Т. 33. – №1–2. – С. 5–8.
446. Казакова П. Б. Морфологические изменения в головном мозге после перенесенной при рождении асфиксии (к патогенезу умственной отсталости) / П. Б. Казакова, Н. Г. Хохрина // Невропатол. и психиатр. – 1979. – №7. – С. 857–863.
447. Gunn A. Central nervous system response to injury / A. Gunn, A. D. Edwards. – London: In: Pediatric and Perinatology. Ed. by P. D. Gluckman, M. A. Heymann-Arnold, 1996. – P. 228–233.
448. Основные причины фармакорезистентности неонатальных судорог / Н. Н. Володин, М. И. Медведев, Г. А. Самсыгина и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – №5. – С. 66–70.
449. Pathophysiology of perinatal asphyxia / C. E. Williams, E. C. Mallard, W. K. M. Tan et al. // Clin. Perinatol. – 1993. – №20. – P. 305–308.
450. Изменения мозговой гемодинамики у доношенных новорожденных при тяжелой церебральной ишемии / Е. М. Спивак, Т. А. Яцечко, А. В. Кораблева и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – №2. – С. 68–70.
451. Нейрогуморальная индукция структурно-компенсаторной реорганизации поврежденного мозга / Г. А. Вартамян, Б. И. Клементьев, М. В. Неуймина и др. // Вест. РАМН. – 1994. – №1 – С. 25–27.
452. Семенов В. Н. Неврология терминальных состояний / В. Н. Семенов, А. М. Гурвич // Вест. РАМН. – 1994. – №1. – С. 25–27.
453. Specialist neurocritical care and outcome from head injury / H. C. Petel, A. Menon, S. Tebbs et al. // Intensive Care Med. – 2002. – №2. – P. 14–32.
454. Интенсивная терапия постгипоксической энцефалопатии / В. В. Щуковский, Л. М. Александрович, А. Ю. Борисов и др. // Анестезиология и реанимация. – 1996. – №3. – С. 40–43.
455. Принципи лікування гіпоксії новонароджених / Т. К. Знаменська, Л. І. Шевченко, Т. В. Куріліна та ін. // Журнал практичного лікаря. – 2000. – №3. – С. 27–29.
456. Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим. [Наказ №312 МОЗ України від 8.06.2007]. – К., 2007. – 54 с. – (Нормативні директивні правові документи).
457. Знаменська Т. К. Асфіксія новонароджених: етіологія, діагностика та лікування / Т. К. Знаменська, Л. І. Шевченко, Т. В. Куріліна // Перинатологія та педіатрія. – 1999. – №1. – С. 17–19.
458. Белебевьев Г. И. Аспекты реанимационной помощи новорожденным и детям раннего возраста с поражением центральной нервной системы / Г. И. Белебевьев, В. Ю. Мартынюк // Актуальні питання анестезії та інтенсивної терапії у пацієнтів дитячого віку: науково-практична конференція анестезіологів України: Матер. конф. – К., 1998. – С. 77–79.
459. Система энергетического обеспечения и антиоксидантной защиты у новорожденных при острой и хронической гипоксии / К. И. Пагова, Э. Д. Оболадзе, Е. А. Чикобава та ін. // Педиатрия. – 2003. – №1. – С. 34–38.
460. Барашнев Ю. И. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: вклад перинатальных факторов, патогенетическая характеристика и прогноз / Ю. И. Бараш-

- нев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1996. – Т. 41. – № 5. – С. 29–34.
461. Бомбардинова Е. П. Эффективность функциональной реабилитации преждевременно родившихся детей: автореф. на соискание ученой степени докт. мед. наук: спец. 14.00.09 «педиатрия» / Е. П. Бомбардинова. – М., 1997. – С. 43.
462. Мартынюк Ю. В. К вопросу об эффективности медикаментозной терапии перинатальных поражений нервной системы у детей в раннем восстановительном периоде / Ю. В. Мартынюк // Сучасні принципи інтенсивної терапії та виходжування новонароджених: науково-практична школа-семинар: Матер. науково-практичної школи-семинару. – Судак, 2005. – С. 29–34.
463. Белебезьев Г. И. Физиология и патофизиология искусственной вентиляции легких / Г. И. Белебезьев, В. В. Козяр. – К.: Ника-Центр, 2003. – С. 129–196.
464. Ферсмольд Х. Основні положення неонатології / Х. Ферсмольд. – К.: Фонд допомоги дітям Чорнобиля, 1999. – 182 с.
465. Шабалов Н. П. Современная терапия в неонатологии / Н. П. Шабалов. – М.: МЕДпресс, 2000. – 261 с.
466. Health status of preterm low-birth-weight infants / S. H. Scholle, L. Witeside, K. Kelleher et al. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 1995. – V. 149. – № 122. – P. 1351–1357.
467. Volpe J. J. Hypoxic Encephalopathy. Neurology of the newborn, 2nd ed / J. J. Volpe. – Philadelphia: Saunders, 1987. – 209 p.
468. Gunn Alistair Jan. Cerebral Hypothermia in the Management of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy / Alistair Jan Gunn, Laura Benne // American Academy of Pediatrics Articles. – 2002. – Vol. 3. – № 6. – P. 116.
469. Шмид Ф. Биологическая медицина: научные взгляды, лекарственных средств и терапевтических методик / Ф. Шмид. – Баден-Баден: Ауриелия-Верлог, 1996. – 206 с.
470. Евтушенко С. К. Цереброкурин как базисный препарат, улучшающий качество жизни детей с органическими заболеваниями мозга / С. К. Евтушенко, О. С. Евтушенко, С. П. Дубина и др. // Провизор. – 2005. – № 2. – С. 20–25.
471. Володин Н. Н. Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе / Н. Н. Володин, С. О. Рогаткин, М. Н. Медведев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2001. – Т. 101. – № 7. – С. 4–9.
472. Реамберин в терапии критических состояний / В. А. Исаков, Т. В. Сологуб, А. Л. Коваленко, М. Г. Романцов. – СПб.: Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 2002. – 10 с.
473. Kermer P. Neuronal death after brain injury (models, mechanisms, and therapeutic strategies in vivo) / P. Kermer, N. Klocker, M. Bahr. – Cell Tissue Res, 1999. – V. 298. – P. 383–395.
474. Volpe J. J. Neurology of the Newborn. – 4-rd ed. / J. J. Volpe. – Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. – P. 3–99.
475. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug Cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons / M. Hartbauer, B. HutterPaier, G. Skofitsch et al. // J. Neural. Transm. – 2001. – V. 108. – P. 459–473.
476. Рыбников В. Ю. Пептидная регуляция функций мозга / В. Ю. Рыбников, Н. Г. Закуцкий. – СПб.: Стела, 2000. – 24 с.
477. Programmed cell death in the absence of c-Fos and c-Jun / S. Roffler-Tarlov, J. Gibson, E. Tarlov et al. // Development. – 1996. – Vol. 122. – P. 1–9.
478. Церебропротекторные эффекты антиоксидантов при нейроиммуноэндокринных нарушениях, связанных с токсическим действием кислородных радикалов / И. Ф. Беленичев, В. В. Дунаев, Ю. И. Губский и др. // Совр. пробл. токсикол. – 2004. – № 1. – С. 33–39.
479. Бсленічев І. Ф. Антиоксидантна система захисту організму / І. Ф. Бсленічев, Є. Л. Левіцький, Ю. І. Губський // Сучасні проблеми токсикології. – 2002. – № 4. – С. 9–14.

480. Коппи С. Применение церебролизина в терапии ишемического инсульта / С. Коппи, Г. С. Баролин // Журн. неврол. и психиатр. – 1998. – №10. – С. 30–34.
481. Фармакологическая коррекция поврежденных нейронов сенсорной зоны фронтальной коры в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения / И. Ф. Беленичев, С. В. Горбачева, В. В. Дунаев и др. // Эксперим. и клинич. фармакол. – 2007. – Т. 70, № 6. – С. 13–16.
482. Евтушенко С. К. Цереброкурин® в реабилитации детей с психомоторной задержкой развития / С. К. Евтушенко // Здоров'я України. – 2002. – № 4. – С. 19–21.
483. Ліпін® у комплексному лікуванні вагітних жінок з пізнім гестозом / І. К. Акімова, І. Т. Говоруха, О. В. Стефанов та ін. // Ліки. – 1995. – №5. – С. 39–43.
484. Черний Е. Ф. Особенности ранней адаптации новорожденных с проявлениями гипоксии при применении липина: дис. канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Черний Елена Федоровна УГМУ им. А. А. Богомольца. – К., 1995. – 191 с.
485. Стефанов А. В. Липосомальные формы лекарственных препаратов / А. В. Стефанов, Ю. М. Краснопольский, А. С. Григорьева // V съезд фармацевтов Украины: Матер. съезда. – К., 1999. – С. 206–207.
486. Хромов О. С. Корекція за допомогою лецитинових ліпосом (Ліпіну®) порушень центральної гемодинаміки у щурів під час геморагічного шоку / О. С. Хромов, О. В. Стефанов // Ліки. – 1995. – №5. – С. 54–60.
487. Ткаченко Ю. П. Влияние различных молочных смесей на процессы реабилитации новорожденных с задержкой внутриутробного развития / Ю. П. Ткаченко, Г. А. Леженко // Пологові травми та актуальні питання інтенсивної терапії новонароджених: II Конгрес неонатологів України: Матер. конгресу. – Харків, 2002. – С. 105.
488. Боровик Т. Э. Медико-биологические основы диетологии при пищевой непереносимости у детей раннего возраста: автореф. диссертации на соискание ученой степени докт. мед. наук: спец. 14.00.09. «педиатрия» / Т. Э. Боровик. – М., 1994. – 40 с.
489. Моисеева Т. Ю. Лечебная физкультура в системе выхаживания недоношенных детей с перинатальными поражениями нервной системы / Т. Ю. Моисеева, Е. П. Бомбардинова, Н. А. Морозова. – М., 1987. – 17 с. – (Методические рекомендации МЗ СССР).
490. Воронцов И. М. Естественное вскармливание детей / И. М. Воронцов, Е. М. Фатеева, Л. Б. Хазенсов. – СПб.: ППМИ., 1993. – 200 с.
491. MacDonald M. G. Atlas of Procedures in Neonatology / M. G. MacDonald, J. Ramasethu – USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 420 p.
492. Про затвердження примірних таблиць матеріально-технічного оснащення підрозділів інтенсивної терапії та анестезіології закладів охорони здоров'я [Наказ №334 МОЗ України від 13 травня 2009 року]. – К., 2009. – 24 с. – (Нормативні директивні правові документи).
493. Клинические исследования лекарств / В. И. Мальцев, Т. К. Ефимцева, Ю. Б. Белоусов, В. Н. Коваленко. – К.: «МОРИОН», 2006. – 455 с.
494. Міжнародна статистична класифікація хвороб МКХ-10. Короткий адаптований збірник. Прийнятий 43 Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я. – К. – 307 с. – (Нормативний документ Міністерства охорони здоров'я).
495. Власов В. В. Рандомизированные клинические испытания: 50 лет применения метода отметила английская медицина / В. В. Власов // Международный журнал медицинской практики. – 1999. – №3. – С. 7–9.
496. Середенко М. М. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии. / М. М. Середенко. – К.: Наукова думка, 1987. – 200 с.
497. Каруну В. Я. Электронная микроскопия / В. Я. Каруну. – К.: Вища школа, 1984. – 208 с.
498. A Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler et al. // Analytical Biochemistry. – 1996. – №236. – P. 184–186.

499. Ташке К. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию / К. Ташке. – Бухарест: Изд-во академии социалистической республики Румынии, 1980. – С. 78–80.
500. Владимиров Ю. А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки / Ю. А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6. – № 9. – С. 2–9.
501. Резников К. М. Общие механизмы формирования ответных реакций организма на воздействие факторов окружающей среды / К. М. Резников // Прикладные информационные аспекты медицины: сб. научн. работ. – Воронеж, 1998. – Т. 1. – С. 4–9.
502. Сундетова Р. А. Особенности ранней неонатальной адаптации доношенных и недоношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития: дис. канд. мед. наук: 14.00.01 / Р. А. Сундетова. – М., 2008. – 113 с.
503. Судакова Ю. В. Энергозависимые изменения ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца / Ю. В. Судакова, Л. Е. Бакеева, В. Г. Цыпленкова // Архив патологии. – 1999. – №2. – С. 15–20.
504. Karbowski M. Dynamics of mitochondrial morphology in healthy cells and during apoptosis / M. Karbowski, R. J. Youle // Cell Death and Differentiation. – 2003. – №10. – P. 870–880.
505. Яценко Ю. Б. Нитрооксидергические изменения у новорожденных при синдроме острого повреждения легких / Ю. Б. Яценко, А. Г. Бурак // Пульмонология. – 2009. – №1. – С. 51–54.
506. Митохондриальная природа миокардиопатий у детей / В. С. Сухоруков, А. И. Клембовский, В. В. Невструева и др. // Арх. патол. – 1997. – Т. 5. – №59. – С. 12–18.
507. Белозеров Ю. М. Детская кардиология (наследственные синдромы) / Ю. М. Белозеров. – Элиста: ЗАО «НПП» «Джингор», 2008. – 400 с.
508. Хансон К. П. Программированная клеточная гибель (апоптоз): молекулярные механизмы и роль в биологии и медицине / К. П. Хансон // Вопр. мед. химии. – 1997. – №5. – С. 402–415.
509. Хансон К. П. Апоптоз: современное состояние проблемы / К. П. Хансон // Изд. РАН, серия биологическая. – 1998. – №2. – С. 134–141.
510. Цыпленкова В. Г. Апоптоз / В. Г. Цыпленкова, Н. Н. Бескровнова // Архивы патологии. – 1996. – №5. – С. 1015–1020.
511. Чуприков А. П. Використання Церebroкурину® в дитячій психіатрії / А. П. Чуприков, В. Д. Мішев, Г. В. Бутко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2009. – № 5 (27). – С. 98–100.
512. Новиков К. Н. Роль активных форм кислорода в биологических системах при воздействии факторов окружающей среды: дис. доктора биол. наук: 03.00.16, 03.00.02 / Новиков Кирилл Николаевич. – М., 2004. – 273 с.
513. Верещагин Е. И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения нейропротекции / Е. И. Верещагин // Интенсивная терапия. – 2006. – №3. – С. 25–28.
514. Хижняк А. А. Участие возбуждающих аминокислотных трансмисмиттеров в механизмах нейродеструкции и перспективные методы патогенетической коррекции / А. А. Хижняк, С. В. Курсов // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2003. – №1. – С. 43–51.
515. Динзбург А. Л. Стресс-протективный эффект нейропептидов у обезьян / А. Л. Динзбург, А. М. Чирков, С. К. Чиркова // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 1995. – № 1. – С. 19–21.
516. Церебропротекторные эффекты антиоксидантов при нейроиммуноэндокринных нарушениях, связанных с токсическим действием кислородных радикалов / И. Ф. Беленичев, В. В. Дунаев, Ю. И. Губский и др. // Совр. пробл. токсикол. – 2004. – №1. – С. 33–39.
517. Ожегова Д. С. Процессы протеолиза и антиоксидантная система защиты крови у новорожденных с гипоксической энцефалопатией / Д. С. Ожегова, Т. Е. Гунбина, И. В. Салтыкова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2006. – №2. – С. 297–298.

518. Bae C. Y. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin in Alzheimer's disease / C. Y. Bae, C. Y. Cho, K. Cho. et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2000. – Vol. 48. – P. 1566–1571.
519. Лечение последствий закрытой черепно-мозговой травмы у детей: оценка эффективности церебролизина / Н. Н. Заваденко, А. И. Кемалов, А. С. Петрухин и др. // *Неврологический журнал.* – 2001. – Т. 6. – №3. – С. 38–42.
520. Применение препарата Липин для коррекции газообмена в легких у новорожденных детей, перенесших продленную искусственную вентиляцию легких / Е. С. Кешиян, Ю. М. Краснополяский, Е. П. Титова и др. // *Человек и лекарство: II Российский национальный конгресс: Матер. конгресса.* – М., 1995. – 162 с.
521. Стефанов А. В. Липосомальные формы лекарственных препаратов / А. В. Стефанов, Ю. М. Краснополяский, А. С. Григорьева // *V съезд фармацевтов Украины: Матер. съезда.* – К., 1999. – С. 206–207.
522. Сніжко Т. Б. Застосування Ліпіну® в лікуванні раннього гестозу / Т. Б. Сніжко, А. К. Тудибко // *Вісник наукових досліджень.* – 2005. – №1. – С. 122–124.
523. Роль структурно-функциональных нарушений клеточных мембран в клинко-патогенетических проявлениях перинатальной гипоксии у новорожденных, пути коррекции / А. О. Петрушкина, Е. В. Левитина, М. Ш. Халитов и др. // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии.* – 2000. – №1. – С. 22–23.
524. Олейник С. А. Антиоксиданты в спортивной медицине и практике спортивной подготовки / С. А. Олейник, Н. А. Гончарова, Л. М. Гунина // *Спортивная медицина.* – 2008. – №1. – С. 67–73.
525. Дудниченко А. С. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике / А. С. Дудниченко, Ю. М. Краснополяский, В. И. Шведа. – Харьков: «РА-Каравелла», 2001. – С. 117–118.
526. Лошак О. О. Особливості метаболічної адаптації та корекція її порушень у новонароджених, що перенесли асфіксію: автореф. дисертації на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец.14.01.10 «Педіатрія» / О. О. Лошак. – К., 2008. – 22 с.
527. Судакова Ю. В. Деструктивные изменения митохондриальных кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца / Ю. В. Судакова, Л. Е. Бакеева, В. Г. Цыпленкова // *Архив патологии.* – 1999. – №9. – С. 19–23.
528. Mitochondria-Dependent Pathway Is Involved in Heat-Induced Male Germ Cell Death: Lessons from Mutant Mice / Y. Vera, M. Dias-Romero, S. Rodrigues et al. // *Biol. Reproduction.* – 2004. – V. 70. – №14. – P. 1534–1540.
529. Анопова О. В. Влияние донаторов NO на аккумуляцию Ca<sup>2+</sup> в митохондриях миокарда в печени крыс / О. В. Анопова, В. Ф. Сагач // *Украинский биохимический журнал.* – 2005. – Т. 77. – № 2. – С. 82–87.
530. Ерлыкина Е. И. Особенности взаимодействия креатинкиназы мозга крыс с мембранами митохондрий / Е. И. Ерлыкина, Е. М. Хватова, Н. С. Колчина // *Нейрохимия.* – 2006. – Т. 23. – № 1. – С. 55–60.
531. Скулачев В. П. Кислород и явления запрограммированной смерти / В. П. Скулачев // *Российский биомедицинский журнал.* – 2001. – №5. – С. 116–126.
532. Кашапова И. Ю. Митохондриальные белки-разобшители и действие супероксид-радикала на митохондрии почек и печени крыс: автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. биол. наук: спец. 03.00.04 «Биохимия», 03.00.02 «Биофизика» / И. Ю. Кашапова. – Воронеж, 2008. – 21 с.
533. Краснополяская К. Д. Наследственные митохондриальные болезни: методические подходы к диагностике и лечению: информ. письмо / К. Д. Краснополяская // *Бюл. об-ва мед. генетиков.* – 1997. – №1. – С. 9–18.
534. Moyes C. D. Regulation of muscle mitochondrial design / C. D. Moyes, B. J. Battersby, S. C. Leary // *J. Exp. Biol.* – 1998. – V. 201. – №2. – P. 299–307.

535. Сыротюк М. В. Цереброкурин в лечении органической патологии центральной нервной системы / М. В. Сыротюк // Актуальные проблемы госпитальной медицины: Международная научно-практическая конференция: Матер. конф. – Севастополь, 2005. – С. 75–78.
536. Барашнев Ю. И. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях / Ю. И. Барашнев // Акушерство и гинекология. – 2000. – №5. – С. 39–42.
537. Schapira A. M. Mitochondrial disorders / A. M. Schapira // *Biochim Biophys Acta*. – 1999. – №1410. – P 99–102.
538. Характеристика морфологических изменений скелетной мышечной ткани при митохондриальных миопатиях у детей и их матерей / В. С. Сухоруков, А. И. Клембовский, В. В. Невструева и др. // *Арх. патол.* – 1997. – №59. – С. 18–21.
539. Евтушенко О. С. Результаты проведения клинической апробации препарата цереброкурин в Донецком областном детском клиническом центре нейрореабилитации детей с органическими заболеваниями нервной системы / О. С. Евтушенко. – К.: НИР, 2006. – С. 23–34.
540. Третьякова О. С. Корекція вторинної мітохондріальної недостатності кардіоміоцитів при гіпоксичному ушкодженні серця в перинатальному періоді / О. С. Третьякова, І. В. Задіряний // Актуальні питання неонатології: IV конгрес неонатологів України: Матер. конгресу. – К., 2006. – С. 170–171.
541. Ноздрачев А. Д. Анатомия крысы / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – СПб.: «ЛАНЬ», 2001. – 464 с.
542. Липская Т. Ю. В митохондриях печени крысы вся нуклеазидифосфаткиназа наружного компартамента локализована на внешней поверхности наружной мембраны / Т. Ю. Липская, К. Н. Плакида, Т. Ю. Липская // *Биохимия*. – 2003. – Т. 68. – №10. – С. 1412–1422.
543. Overexpression of manganese superoxide dismutase protects against mitochondrial-initiated poly(ADP-ribose)polymerase-mediated cell death / K. K. Kinningham, O. T. Dberley, S. M. Lin et al. // *FASEB J*. – 1999. – №13. – P. 1601–1610.
544. Генерація активированих кислородних метаболитов митохондриями преждевременно стареющих крыс OXYS / Е. Б. Меньщикова, И. Г. Шабалина, Н. К. Зенков и др. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 2002. – №2. – С. 207–210.
545. Костерин С. О возможной независимой функциональной связи между плазматической мембраной и митохондриями в гладкомышечных клетках / С. Костерин // *Украинский биохимический журнал*. – 1998. – Т. 70. – №6. – С. 152–160.
546. Шабалов Н. П. Основы перинатологии / Н. П. Шабалов, Ю. В. Цвелева. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 633 с.
547. Acute neonatal respiratory distress in Italy: a one-year prospective study / F. F. Rubalelli, S. Dani, M. F. Reali [et al.] // *Acta Paediatr.* – 1998. – V. 87. – P. 1261–1268.
548. Supnet M. C. Plasma xantine oxidase activity and lipid hydroperoxide levels in preterm infants // M. C. Supnet, R. Devid-Cu, F. J. Walther // *Pediatr. Res.* – 1994. – V. 36. – №3. – P. 283–287.
549. Вдовиченко Ю. П. Роль порушень імунної системи у формуванні акушерських та перинатальних ускладнень / Ю. П. Вдовиченко, І. С. Глазков, Г. П. Кішко // *Перинатологія та педіатрія*. – 2000. – №3. – С. 14–18.
550. Рыбкин Н. Л. Медико-организационный анализ качества здоровья новорожденных детей в родовспомогательных учреждениях / Н. Л. Рыбкин // *Медицинский альманах* – 2009. – №1. – С. 16–19.
551. Суліма О. Г. Штучна вентиляція легень у новонароджених (методичні рекомендації) / О. Г. Суліма. – К., 1997. – 32 с.
552. Гордеев В. И. Респираторная поддержка у детей / В. И. Гордеев, Ю. С. Александрович, Е. В. Паршин. – СПб.: Элби, 2009. – С. 83–116.

553. Фомичев М. В. Респираторная терапия у новорожденных / М. В. Фомичев. – СПб.: СпецЛит., 2000. – 79 с.
554. Страчунский Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск: МАХ, 2007. – 464 с.
555. Пруткин М. Е. Протокол парентерального питания в практике отделения интенсивной терапии новорожденных / М. Е. Пруткин // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – №3. – С. 12–20.
556. Nutrition and metabolism in the high-risk neonate / S. C. Denne, A. A. Infanaroff, R. Martin et al. // Neonatal-perinatal Medicine of the Fetus and Infant, 7th ed. Mosby-Year Book, 2002. – Vol. 1. – 245 p.
557. Groh-Wargo S. Recommended enteral nutrient intakes / S. Groh-Wargo, S Groh-Wargo, M. Thompson et al. Nutritional Care of the High-Risk Infant. Chicago IL: Precept Press; 2000. – 234 p.
558. Lucas A. Programming by early nutrition in man / A. Lucas. G. Bock, J. Whelan // The childhood environment and adult disease (CIBA foundation Symposium 156). – Chichester: Wiley, 1991. – P. 38–55.
559. Denne S. C. Nutrition and metabolism in the high-risk neonate /S.C. Denne, A. A. Fanaroff, R. J. Martin et al. // Neonatal-perinatal Medicine of the Fetus and Infant, Vol 1, 7th ed. Mosby-Year Book, 2002. – 245 p.
560. Anthropometric assessment in nutritional care of the high-risk infant / [Catrine K. Groh-Wargo S, Thompson M. et al. // Nutritional Care of the High-Risk Infant. – Chicago, IL: Precept Press, 2000. – P. 16–17.
561. Schanler R. J. Feeding strategies for premature infants: randomized trial of gastrointestinal priming and tube-feeding method / R. J. Schanler, R. J. Shulman, C. Lau // Pediatrics. – 1999. – Vol. 103. – P. 434.
562. Kuzma-O'Reilly B. Effectiveness of nutrition appraisal in the NICU / B. Kuzma-O'Reilly // Pediatr Res. – 2000. – Vol. 47. – P. 409A.
563. Kaasik A. E. The Effect of Asphyxia upon the Lactate, Pyruvate and Bicarbonate Concentrations of Brain Tissue and Cisternal CSF, and upon the Tissue Concentrations of Phosphocreatine and Adenine Nucleotides in Anesthetized Rats / A. E. Kaasik, L. Nilsson, V. K. Kiesjö // Acta Physio. Scand. – 1970. – Vol. 78. – P. 433–447
564. Невірковець А. А. Метаболічні порушення у плазмі крові новонароджених з перинатальним гіпоксичним ушкодженням центральної нервової системи / А. А. Невірковець // Український медичний вісник. – 2005. – Т. 6. – № 1–2. – С. 173.
565. Vanucci R. C. Carbohydrate metabolism in fetal and neonatal rat brain during anoxia and recovery / R. C. Vanucci, T. E. Duffy // Am. J. Physiol. – 1976. – Vol. 230. – P. 1269–1275.
566. Оценка эффективности препарата лимонтар у детей с митохондриальными нарушениями на основе цитохимического анализа / С. Ц. Васильев, С. В. Петричук, Р. П. Нарцисов и др. // Педиатрия. – 1999. – №4. – С. 76–78.
567. Nitrate biosynthesis in man / L. C. Green, K. R. de Luzuniaga, D. A. Wagner et al. // Proc. nat. Acad. Sci USA. – 1981. – Vol. 78. – P. 7764–7768.
568. Пальчик А. Б. Эволюционная неврология / А. Б. Пальчик. – СПб.: Питер, 2002. – 383 с.
569. Low nitric oxide concentrations in exhaled gas and nasal airways of mammals without paranasal sinuses / K. T. Lewandowski, H. Busch, S. Lohbrunner et al. // J. Appl. Physiol. – 1998. – Vol. 85. – P. 405–410.
570. Ишпахтин Г. Ю. Активность оксида азота в продолговатом мозге плода с учетом его предлежания / Г. Ю. Ишпахтин, Л. С. Логутова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – №4. – С. 14–16.
571. Манухина Е. Б. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев, Ю. В. Архипенко // Вестник РАМН. – 2000. – №4. – С. 16–21.



572. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов / Ж. К. Стокле, Б. Мюле, Р. Андрианцитохайна, А. Клешев // Биохимия. – 1998. –Т. 63. – № 7. – С. 976–983.
573. Новикова В. С. Программированная клеточная гибель / В. С. Новикова.– СПб.: Наука, 1996. – С. 72–97.
574. Меньшикова Е. Б. Оксид азота и NO-синтетаза в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях/ Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, В. П. Реутов // Биохимия. – 2000. – №4. – С. 485–503.
575. Kelm M. Nitric oxide metabolism and breakdown / M. Kelm // Biochem. Biophys. Acta. – 1999. – Vol. 25. – P. 434–456.
576. Меньшикова Е. Б. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков // Успехи современной биологии.– 1996. – №4. – С. 442–450.
577. Марков Х. М. Оксид азота в физиологии и патологии почек / Х. М. Марков // Вестник РАМН. – 1996. – №7. – С. 73–78.
578. Виноградов Н. А. Выделение нитратов и нитритов с мочой при вирусных гепатитах / Н. А. Виноградов, И. А. Журавлева, З. Ф. Максимова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – №3. – С. 30–34.
579. Пескин А. В. Взаимодействие активного кислорода с ДНК / А. В. Пескин // Биохимия. – 1997. – №12. – С. 1571–1578.
580. Пинаев Г. П. Свободнорадикальные повреждения ядерного генетического аппарата клетки / Г. П. Пинаев, В. А. Стручков, Ю. И. Губский // Украинский биохимический журнал. – 1994. – Т. 66. – № 4. – С. 18–30.
581. Проскуряков С. Я. Некроз-активная управляемая форма программируемой клеточной гибели / С. Я. Проскуряков, В. Л. Габай, А. Г. Конопляников // Биохимия. – 2002. – Т. 67. – №4. – С. 467–491.
582. Zweier J. L. Enzyme-independent formation of nitric oxide in biological tissues. / J. L. Zweier, P. Wang, A. Samouilov et al. // Nature Med. – 1995. – №1. – С. 804–809.
583. Баканов М. И. Новые биохимические критерии диагностики и прогноза перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей / М. И. Баканов, В. В. Алагтырцев, В. Н. Подкопаев // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2001. – №1. – С. 126–141.
584. Власов В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. – М.: Медиа Сфера, 2001. – С. 243–244.
585. Клинико-биохимические маркеры поражения миокарда у недоношенных новорожденных / В. А. Желев, С. В. Барановская, Е. В. Михалев и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – №4. – С. 86–90.
586. Garber A. T. A novel creatine kinase cDNA whose transcript shows enhanced testicular expression Biochim / A. T. Garber, R. J. Winkfein, G. H. Dixon // Biophys. Acta. – 1990. – Vol. 1087. – P. 256–258
587. Губина Т. Е. Критерии оценки гемодинамических нарушений и повреждения нейронов при гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных / Т. Е. Губина, Г. А. Суханова, Е. И. Кондратьева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – №9. – С. 84–85.
588. Чумаков П. М. Роль гена p53 в программированной клеточной гибели / П. М. Чумаков // Известия РАН, серия биологическая. – 1998. – С. 151–156.
589. Maternal / newborn GSTT1 null genotype contributes to risk of preterm, low birth weight infants / T. Nukui, R. D. Day, C. S. Sims et al. // Pharmacogen. – 2004. – №14. – P. 569–576.
590. Пат. 27622 Україна. Спосіб оцінювання неврологічного статусу немовлят, які перенесли перинатальну гіпоксію / Т. К. Знаменська, В. І. Похилько, К. О. Костюкова, О. М. Кова-

- льова, Л. І. Шевченко, К. В. Розова; власник ДУ «Інститут педіатрії акушерства та гінекології АМН України». – №2007 06885; заявл. 19.06.07; опубл. 12.11.07. – Бюл. №18.
591. Ліпін у комплексному лікуванні вагітних жінок з пізнім гестозом / І. К. Акімова, І. Т. Говоруха, О. В. Стефанов та ін. // Ліки. – 1995. – №5. – С. 39–43.
592. Климиниченко О. И. Применение липина в комплексном лечении гипоксий различной этиологии: дис. канд. мед. наук: 14.01.30 / О. И. Климиниченко. – Донецк, 1998. – 153 с.
593. Хромов О. С. Корекція за допомогою лецитинових ліпосом (ліпіну) порушень центральної гемодинаміки у щурів під час геморагічного шоку / О. С. Хромов, О. В. Стефанов // Ліки. – 1995. – №5. – С. 54–60.
594. Роль гена раннего реагирования С-FOS в норме и в нейродеструктивной патологии возможности фармакокоррекции нейропептидными лекарственными средствами / Ю. И. Губский, Е. Л. Левицкий, И. Ф. Беленичев и др. // Новости медицины и фармации. – 2008. – №9 (244). – С. 16–19.
595. Чуприкова А. П. Применение цереброкурина в детской психиатрии / А. П. Чуприкова, В. Д. Мишев, Г. В. Бутко // Международный психиатрический журнал. – 2009. – №5 (27). – С. 98–100.
596. Альбицкий В. Ю. Часто болеющие дети / В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов. – Саратов: Издательство Саратовского университета, 1987. – 182 с.
597. Романцов М. Г. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей / М. Г. Романцов, В. В. Ботвиньева, О. Г. Шульдякова; под ред. М. Г. Романцова. – СПб.: Тактик-Студио, 2006. – С. 8–9. – (Методические рекомендации).
598. Гіпоксичні ураження головного мозку у новонароджених / С. К. Євтушенко, О. П. Шестова, Т. М. Морозова та ін. // Навчально-методичний посібник. – К.: Інтермед, 2003. – С. 73–76.
599. Титов Н. С. Особенности течения соматических заболеваний у детей 1-го года жизни на фоне перенесенной родовой травмы / Н. С. Титов, Е. В. Омельченко // Пологові травми та актуальні питання інтенсивної терапії новонароджених: II Конгрес неонатологів України: Матер. конгресу. – Харків, 2002. – С. 52–53.
600. Люблінська Г. О. Дитяча психологія / Г. О. Люблінська. – К.: Вища школа, 1974. – 355 с.
601. Скворцов И. А. Детские болезни растущего мозга. Психология детей с нарушениями и отклонениями психического развития / И. А. Скворцов, В. М. Астапов, Ю. В. Микадзе. – СПб.: Питер, 2008. – 384 с.
602. Лурія О. Р. Высшие корковые функции человека. – СПб.: Питер, 2008. – 624 с.
603. Zazzo R. Genesis and peculiarity of the personalities of twins. Twin research: Psychology and Methodology / R.Zazzo. N.Y., 1978. – 236 p.
604. Sameroff A. J. Environmental risk Factors in Infancy / A. J. Sameroff. Pediatrics. Режим доступу: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/102/5/SE1/1287>.
605. Goldberg S. Prematurity: Effects on parent–infant interaction. Journal of Pediatric Psychology / S. Goldberg // Oxford University Press. – 1978. – Vol.3. – №3. – P. 137–144.
606. Архипова Е. Ф. Логопедическая работа с детьми раннего возраста / Е. Ф. Архипова – М.: АСТ: Астрель, 2007. – 231 с.
607. Божков Л. К. Физиология и патология недоношенного ребенка. / Пер. с болгарского Л. К. Божков. – Мн.: Беларусь, 1983. – 341 с.
608. Бернадская М. Э. Особенности раннего психического развития недоношенных детей, имеющих критически низкую массу тела при рождении и перинатальное поражение ЦНС / М. Э. Бернадская, Л. В. Грачева, М. И. Фролова // Альманах Института коррекционной педагогики РАО, 2003. – Режим доступа: [www.ise.iip.net/almanah/2/st09.htm](http://www.ise.iip.net/almanah/2/st09.htm).
609. Маслова О. И. Проблемы неврологии педиатрии / О. И. Маслова // Библиотека невролога. Библиотека ИМС Невронет. – Режим доступа: <http://www.neuronet.ru/bibliot/b001/masl.html>.

610. Скрепец П. П. Недоношенный ребенок – вовсе не приговор для семьи. Часть 2 / П. П. Скрепец // Наш ребенок – 2009. – Режим доступа: <http://www.7ya.ru/articles/10547.aspx>.
611. Выхаживание недоношенных детей. Goodmother. – Режим доступа: <http://www.goodmother.ru/deti/vyxazhivanie-ndonoshennyx-detej/>.
612. Разенкова Ю. А. Варианты заключения логопеда (1-й год жизни) / Альманах коррекционной педагогики РАО. – №3, 2001. – Режим доступа: <http://www.ise.iip.net/almanah/3/st03.htm>
613. Чиркина Г. В. К проблеме раннего распознавания и коррекции отклонений речевого развития у детей / Г. В. Чиркина // Альманах коррекционной педагогики РАО. – 2000. – №2. – Режим доступа: <http://www.ise.iip.net/almanah/3/st03.htm>.
614. Грейс Крайг. Психология развития / Крайг Грейс, Бокум Дон. – 9-е издание. – СПб. : Питер, 2006. – 940 с.
615. Нервно-психическое развитие недоношенных детей / Неонатология. информационный медицинский портал. – Режим доступа: [medichelp http://medichelp.ru/posts/view/8286](http://medichelp.ru/posts/view/8286).
616. Бадалян Л. О. Развивающийся мозг. Психология детей с нарушениями и отклонениями психического развития / Л. О. Бадалян, Астапов В. М., Микадзе Ю. В. Хрестоматия. – 2-е изд. – СПб.: Питер, 2008. – 384 с.
617. Бадалян Л. О. Детские церебральные параличи / Л. О. Бадалян, Л. Т. Журба, О. В. Тимошина. – Режим доступа: [www.zapolskiy.ru/book/index.html](http://www.zapolskiy.ru/book/index.html).
618. Гончарова Е. Л. Нарушения в психофизическом развитии детей / Е. Л. Гончарова, О. И. Кукушкина // Альманах института коррекционной педагогики РАО. – 2002. – №5. – Режим доступа: <http://www.ise.iip.net/almanah/5/st03.htm>.
619. Малофеева Н. Н. Реабилитация средствами образования должна начинаться с первых месяцев жизни ребенка / Н. Н. Малофеева // Альманах института коррекционной педагогики РАО. – 2002. – №2. – Режим доступа: <http://www.ise.iip.net/almanah/5/st03.htm>.
620. Фильчикова Л. И. Влияние ранней сенсорной депривации на формирование механизмов зрительного восприятия / Л. И. Фильчикова // Альманах института коррекционной педагогики РАО. – 2002. – №2. – Режим доступа: <http://www.ise.iip.net/almanah/5/st03.htm>.
621. Стребелева Е. А. Комплексный подход к раннему выявлению и ранней коррекции отклоняющегося развития у детей / Е. А. Стребелева // Альманах института коррекционной педагогики РАО. – 2002. – №2. – Режим доступа: <http://www.ise.iip.net/almanah/5/st03.htm>.
622. Стребелева Е. А. Подходы к созданию единой системы раннего выявления и коррекции отклонений в развитии детей / Е. А. Стребелева // Альманах института коррекционной педагогики РАО. – 2002. – №2. – Режим доступа: <http://www.ise.iip.net/almanah/5/st03.htm>.
623. Бениаминова М. В. Воспитание детей / М. В. Бениаминова. Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1991. – 288 с.
624. Глен Доман. Гармоничное развитие ребенка. Раннее развитие / Доман Глен. – Режим доступа: <http://www.kid.ru/rebenok/index.php>.
625. Масару Ибука. После трех уже поздно / Ибука Масару; пер. с англ. – М.: Знание, 1991. – 191 с.
626. Бастун Н. А. Служби раннього втручання в Україні: шлях до інтеграції / За наук. ред. Н. А. Бастун. – К.: ІПК «Леста», 2005. – 184 с.
627. Разенкова Ю. А. К вопросу об использовании отечественных и зарубежных методик диагностики психомоторного развития в качестве инструментов раннего выявления возможных отклонений в развитии. Дискуссионные аспекты проблемы / Ю. А. Разен-

- кова // Альманах института коррекционной педагогики РАО. – 2000. – №2. – Режим доступа: [www.ise.iip.net/almanah/2/st12.htm](http://www.ise.iip.net/almanah/2/st12.htm).
628. Келованов Н. М. Показатели нервно-психического развития детей первого года жизни / Н. М. Келованов, С. М. Кривина, Э. Л. Фрухт // Особенности психомоторного развития у ребенка. – 1985. – №2. – Режим доступа: <http://www.astromeridian.ru/medicina/2/15.html>.
629. FranKenburg W. K. TheDenverdevelopmentsscreeningTest / W. K. FranKenburg, J. B. Dodds // Journalofpediatrics. – 1967. Vol. 71. – № 71. – P.181 – 191. – Режим доступа: [http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(67\)80070-2/](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(67)80070-2/).
630. Мюнхенская функциональная диагностика развития: первый год жизни / Хельбрюгге Т., Лайоси Ф, Линара Д. и др. // Пер. с нем. – Мн.: Открытые двери, 1997. – 209 с.
631. Внук О. Психологічна допомога батькам дітей з раннім ушкодженням центральної нервової системи. Можливість діагностики і терапії раннього пошкодження мозку у дітей в віці від 0 до 6 років і допомоги їх родинам / Що? Як? Коли? і Чому? Можливість діагностики і терапії раннього пошкодження мозку в дітей у віці від 0 до 6 років і допомоги їх родинам // Міжнародна конференція: матер. конф. – Замость, 2008. – С. 91.
632. Пезешкиан Н. Восток – запад: позитивная психотерапия в диалоге культур / Н. Пезешкиан // Пер. с нем. – Черкасы: «Ваш Дом», издатель ЧП Дикий А. А., 2004. – 216 с.
633. Менделевич В. Д. Клиническая и медицинская психология / В. Д. Менделевич. – Учебное пособие. – 5-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 432 с.
634. Щербатых Ю. В. Психология стресса и методы коррекции / Ю. В. Щербатых. – СПб.: Питер, 2008. – 256 с.

## **Довідкова інформація**

## **Переваги застосування препарату Цереброкурин® у лікуванні захворювань головного мозку у дітей**

Концепція нейропротекції останніми роками набуває все більшого значення. Комплексні дослідження в цій галузі спрямовані на розроблення методів запобігання пошкодженню і загибелі нервових клітин, зумовлених гіпоксією, ішемією, травмами, токсичними впливами, нейродегенеративними процесами. На сьогоднішній день відома структура механізмів, що призводять до загибелі нервових клітин. Такими механізмами вважають: ексайтотоксичність – шкідливий вплив на нейрони збуджуючих амінокислот (глутамату, аспартату) з підвищеною концентрацією; оксидантний стрес – пошкодження мембран нейронів токсичними вільними кисневими радикалами і продуктами перекисного окислення ліпідів; мітохондріальну дисфункцію; гіперекспресію ранніх генів; дефіцит нейротрофічних факторів, що ініціюють нейроапоптоз.

Усе вищезазначене обґрунтовує необхідність подальшого вивчення патогенетичних механізмів розвитку нейродеструктивних захворювань і пошук високоєфективних нейропротекторних препаратів, здатних запобігати негативним процесам у нервовій тканині.

Найперспективнішим препаратом нейротрофічного ряду є Цереброкурин®, який містить вільні амінокислоти, нейропептиди і низькомолекулярні продукти контрольованого протеолізу низькомолекулярних білків і пептидів ембріонів великої рогатої худоби.

Цереброкурин® призначається при захворюваннях, для яких характерними є порушення функцій центральної нервової системи (ЦНС), зокрема при різних формах нейроциркуляторної дистонії та астеноневротичного синдрому, хронічних ішемічних дисциркуляторних і посттравматичних енцефалопатіях, гострих порушеннях мозкового кровообігу та його залишкових явищах. У якості допоміжного засобу його призначають після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови, при хворобі Альцгеймера,

синдромі Бінсвангера (ішемічному перивентрикулярному аріолізмі), синдромі хронічної втоми і старечого недоумства судинного генезу, при змішаних формах деменції, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю, наслідках енцефаліту, хворобі Дауна, синдромах Ретта і Мартіна – Белла.

Застосування Цереброкуруину® в педіатричній практиці охоплює такі патологічні стани, як затримка психічного розвитку і мовлення, вроджена алалія й дизлексія, церебральний параліч з психомовленневою затримкою (нетяжкої форми), апалічний (декортикаційний) синдром – у підгострий період і його наслідки без частих епілептичних нападів. У неонатальному періоді Цереброкуруин® показаний при асфіксії середнього ступеня тяжкості, тяжкій асфіксії та наслідках тяжкої хронічної гіпоксії.

Успішне використання Цереброкуруину® у клініці неврологічних та психіатричних захворювань можливе завдяки здатності цього нейропептиду вільно проникати через гематоенцефалічний бар'єр і здійснювати багатofакторну дію на ЦНС за умови малої його концентрації в організмі.

## Механізм дії Цереброкуруину®

Цереброкуруин® належить до препаратів нейропептидної природи і має полівалентні нейропротекторні властивості, з яких найбільш привабливими з клінічної точки зору є його нейротрофічна та нейрометаболічна, ноотропна й антиоксидантна дії. Цереброкуруин® містить вільні амінокислоти, нейропептиди і низькомолекулярні продукти протеолізу низькомолекулярних білків і пептидів ембріонів великої рогатої худоби (саме в ембріоні на ранньому етапі онтогенезу найбільша концентрація регуляторних нейропептидів, які після відповідної технологічної обробки і закладають в основу Цереброкуруину®). У вихідний субстрат препарату включають також фрагменти нейробластних стовбурових клітин. Регуляторні нейропептиди (у тому числі білки S-100, 14-04-08, амінокислоти), що становлять основу препарату, сприяють ремієлінізації, гліальній проліферації і регенерації нових нейронів у дитячому мозку, що розвивається.

У нейропептидів, які входять до складу Цереброкуруину®, і нейротрофічних факторів великий вибір мішеней, через які здійснюється коригування розвитку нейроапоптозу на різних стадіях патологічного процесу.

Вміст нейропептидів і амінокислот у Цереброкуруні<sup>®</sup> досить вагомий, що вигідно вирізняє його з-поміж інших нейропротекторів. Препарат безпечний з точки зору ймовірного пріонового вірусосо-сійства, так як у процесі виробництва отримувані екстракти пропускають через мембранні фільтри з порами розміром 0,22 нмк, а умови фільтрації дають змогу не тільки стерилізувати екстракти, а й позбуватися елементів мембран, які, згідно із представленими у фахових виданнях даними, можуть містити патологічні ізоформи пріонів – PrP<sup>C</sup> и PrP<sup>Sc</sup>.

Цереброкуруні<sup>®</sup> впливає на когнітивні та мнестичні функції незрілого і ураженого мозку.

За механізмом дії і точками впливу Цереброкуруні<sup>®</sup> принципово відрізняється від інших препаратів нейропептидної природи. Він містить пептиди, що несуть у собі програму аналізу стану і вибудовування ЦНС. Отже, за кінцевим ефектом даний препарат відрізняється від інших лікувальних засобів цього ряду якісно відмінним механізмом дії.

Серед захисних ефектів Цереброкуруні<sup>®</sup>, спрямованих на тканину мозку, виділяють його оптимізуючий вплив на енергетичний метаболізм мозку і гомеостаз кальцію, стимуляцію внутрішньоклітинного синтезу білка, сповільнення процесів глутамат-кальцієвого каскаду і перекисного окислення ліпідів. Разом з цим препарат вирізняється вираженими нейротрофічними ефектами. Рядом досліджень встановлено здатність Цереброкуруні<sup>®</sup> підвищувати експресію гена GLUT-1, що транспортує глюкозу через гематоенцефалічний бар'єр, і таким чином посилювати її доступ до головного мозку в умовах експериментальної ішемії.

Також встановлено, що нейротрофічні властивості Цереброкуруні<sup>®</sup> пов'язані із захистом цитоскелета нейронів унаслідок інгібування кальційзалежних протеаз, у тому числі кальпаїну, і посилення експресії мікротубулярного кислого протеїну 2 (MAP2). Цереброкуруні<sup>®</sup> посилює афінність зв'язування нейротрофічного фактора головного мозку з його рецепторами. Вплив препарату на trk-B-рецептори нейротрофінів може свідчити про залучення його в регуляцію природних факторів росту. В експериментальних дослідженнях виявлено здатність Цереброкуруні<sup>®</sup> запобігати гіперактивації мікроглії і зменшувати продукування ІЛ-1 $\alpha$  та інших прозапальних цитокінів, що відображає вплив препарату на вираженість місцевій запальної реакції і процесів оксидантного стресу в ішемізованій зоні мозку. Практикою підтверджено, що застосування Церебро-



куруину® при гострій церебральній ішемії сприяє виживанню нейронів у зоні ішемічної півтини та гальмуванню загибелі нейронів.

Цереброкуруин® позитивно впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродукуючої та білоксинтетичної функцій нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарата нейронів, сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму і відновленню мієлінових оболонки у нейроцитах, мозаїчне руйнування яких відбувається при їх гіпоксичному ураженні, а також дає виражений ноотропний і вазоактивний ефект, чинить регулюючу дію на біоелектричну активність мозку.

Цереброкуруин® поліпшує артеріальну і венозну церебральну гемодинаміку. Його ноотропна, гіполіпідемічна, гепатопротекторна та анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій ЦНС (зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку), нормалізації емоційно-мнестичних функцій, розширює діапазон адаптаційно-присотосувальних реакцій, що сприяє успішній фізичній, психічній та соціальній реабілітації пацієнтів з нервовими і психічними захворюваннями.

При спадково детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкуруин® дає стабілізуючий ноотропний ефект.

Вищезазначені позитивні ефекти пояснюються органоспецифічним мультимодальним впливом препарату на головний мозок. Зокрема, Цереброкуруин® забезпечує:

- метаболічну регуляцію (підвищує ефективність аеробного енергетичного метаболізму);
- нейропротекцію (захищає нейрони від шкідливого впливу лактатацидозу, перешкоджає утворенню вільних радикалів, сприяє виживанню і перешкоджає загибелі нейронів в умовах гіпоксії/ішемії, послаблює нейротоксичну дію глутамату й інших збуджувальних амінокислот);
- антиоксидантний захист;
- функціональну нейромодуляцію (позитивно впливає при порушеннях когнітивних функцій на процеси запам'ятовування і відтворення інформації, активує процеси розумової діяльності, поліпшує настрій, здійснює моделюючий вплив на поведінку);
- нейротрофічну стимуляцію (забезпечує життєздатність та диференціювання нервової клітини; підвищує її стійкість до пошкодження. Завдяки такому впливу Цереброкуруин® сприяє зниженню показників смертності у гострий період інсульту, перешкоджає розвитку цитотоксичного набряку мозку, захищає високоспеціалізовані пірамід-

- ні клітини гіпокампа, обмежує утворення вільних радикалів після церебральної ішемії, поліпшує мікроциркуляцію в тканині мозку);
- взаємодію з системами нейропептидів і нейромедіаторів.

## **Застосування Цереброкуруину® у лікуванні дітей**

На сьогодні значний науково-практичний інтерес викликає вивчення компенсаторних механізмів, які впливають на перебіг та наслідки гіпоксії тканини мозку в дітей, зокрема – визначення стану системи трофічного захисту при гіпоксичних пошкодженнях головного мозку в неонатальний період. Рядом експериментів підтверджено, що саме балансом у системі трофічних і ростових факторів забезпечується збереження тканини мозку в критичні періоди, що, у свою чергу, запобігає пошкодjuвальній дії деструктивних агентів.

Цереброкуруин® є перспективним препаратом у лікуванні психоорганічних і психічних захворювань ЦНС, які супроводжуються затримкою психомовленнєвого розвитку, аутизмом, розумовою відсталістю (синдромом Каннера), алалією, набутою афазією. Включення до комплексу стандартного лікування новонароджених з помірною асфіксією препарату нейропротекторної дії Цереброкуруину® сприяє покращенню компенсаторно-приспосувальних механізмів енергетичного гомеостазу, зменшує збудливість ЦНС, що проявляється у зниженні м'язового тонусу в розгиначах верхніх та нижніх кінцівок, тремору, а також у покращенні вроджених рефлексів та зменшенні вегетовісцеральних проявів.

## **Застосування Цереброкуруину® при хворобі Дауна**

Зараз у галузі практичної дитячої психоневрології проводиться успішна нейропротекторна і нейротрофічна терапія із застосуванням Цереброкуруину® при хворобі Дауна. Після курсу лікування спостерігається позитивна динаміка: посилюється мовленнєва активність, збільшується словниковий запас, з'являється фразове мовлення. В інтелектуальній сфері покращуються концентрація та стійкість уваги, зорова і слухова пам'ять, прискорюється мислення, з'являється інтерес до навчання. Поліпшується також соціальна адаптація – виробляються навички самообслуговування, проявляється охайність, зацікавленість у спілкуванні з однолітками. Усім цим обґрунтовується доцільність застосування Цереброкуруину® при трисомії 21-ї хромосоми.

## **Застосування Цереброкуруину® при перинатальних пошкодженнях центральної нервової системи у новонароджених**

Останніми роками перинатальні пошкодження центральної нервової системи (ППЦНС) у новонароджених – є однією із найвагоміших проблем дитячої неврології у зв'язку із значною поширеністю та великою кількістю як гострих, так і віддалених клінічних і соціальних наслідків. У структурі дитячої інвалідності ураження нервової системи на першому місці, при цьому 70–80% випадків припадає на наслідки перинатальних пошкоджень. Особливо небезпечними є такі інвалідизуючі ускладнення, як тяжкі перивентрикулярні крововиливи, перивентрикулярні лейкомаляції, розвиток бронхопальмональної дисплазії, порушення зору та слуху.

У дітей з ППЦНС та високим ризиком інвалідизуючих захворювань нервової системи в період ранньої реабілітації після курсу лікування цереброкуруином® показники гемодинаміки та біоелектричної активності головного мозку співставні з показниками у здорових дітей. Саме застосування Цереброкуруину® в лікуванні ППЦНС у дітей дає змогу суттєво зменшити об'єм і знизити ступінь поширеності органічного дефекту головного мозку, що проявляється у загальмуванні розвитку кістозної трансформації у вогнищах ішемії, а також послабити подальший розвиток венрикуломегалії. При введенні Цереброкуруину® зменшуються прояви вазоспазму в дітей з ППЦНС, що виражається у зменшенні швидкості кровотоку магістральними судинами і зниженні їх тонуусу. Препарат також здійснює нормалізуючий вплив на біоелектричну активність головного мозку, що виявляється у зменшенні ірритативних явищ та патологічно підвищеної амплітуди ритму.

Застосування Цереброкуруину® в лікуванні дітей з ППЦНС зменшує ризик розвитку церебрального паралічу і когнітивних порушень. Тому цей лікарський засіб рекомендовано включати в програму реабілітації дітей з ППЦНС, оскільки його використання забезпечує безперервність, високу клінічну ефективність, безпеку лікування і дає змогу рано розпочати реабілітаційні заходи, що сприятиме зменшенню частоти виникнення грубих форм церебральних пошкоджень та покращенню якості життя маленьких пацієнтів.

## Нейропротекція при гострих порушеннях мозкового кровообігу і травмах головного мозку в дорослих

Клінічні дослідження препарату Цереброкурин® показали, що у хворих, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, поліпшується загальний стан, посилюється загальна рухова активність, зменшується вираженість емоційних порушень, головного болю і запаморочення. У неврологічній симптоматиці фіксується зниження м'язового гіпертонусу, збільшення м'язової сили і амплітуди рухів у паретичній кінцівці, зменшення анізокорії, покращення виконання координаційних проб. У пацієнтів з афатичними порушеннями спостерігається покращення спонтанного, діалогового, автоматичного повторного мовлення, з'являється здатність до переказу тексту, збільшується обсяг слухомовленнєвої пам'яті. РЕГ-дослідження демонструє вазоактивну дію препарату зі зниженням підвищеного тонуусу артеріальних судин і нормалізацією венозного відтоку. Аналіз ЕЕГ відображає найбільш чітку позитивну динаміку в складній перебудові ритмів мозку незалежно від локалізації вогнища ураження в лівій домінантній півкулі. При ГПМК у правій гемісфері зростає потужність основного  $\alpha$ -ритму.

Під час клініко-лабораторного оцінювання Цереброкуруину® у пацієнтів з ГПМК виявлено гіполіпідемічний ефект зі зниженням концентрації загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, зменшенням коефіцієнта атерогенності.

## Клінічна ефективність Цереброкуруину® у лікуванні хворих із психічними розладами

У хворих із психічними розладами резидуально-органічного генезу на фоні лікування Цереброкуруином® фіксується значне поліпшення уваги, пам'яті, загальної психомоторної активності. Цереброкуруин® показаний при психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю, специфічних затримках інтелектуального і мовленнєвого розвитку, церебральній астенії ендогенного, органічного, судинного генезу, хворобі Альцгеймера, старечому й атеросклеротичному недоумстві, постінсультному недоумстві, епілептичному недоумстві, амнестичному корсаківському синдромі в рамках інтоксикаційних та

інфекційних психозів, церебрастенічних та астенодепресивних станів, при резистентних депресіях у комплексній терапії в комбінуванні з антидепресантами.

Клінічні дослідження показали, що в процесі реабілітації хворих з наслідками гострих порушень мозкового кровообігу (інсульт, реабілітація постінсультних хворих, посттравматичні енцефалопатії) на фоні застосування Цереброкуруину® швидко відновлюються порушені функції, поліпшується поведінкова, професійна та соціальна адаптація.

## **Клінічна ефективність Цереброкуруину® у лікуванні хворих із ЧМТ**

На фоні застосування Цереброкуруину® при лікуванні хворих з тяжкою ЧМТ спостерігається швидке поліпшення загального стану, зменшення неврологічного дефіциту. Максимальний ЕЕГ-ефект зафіксовано на рівні регуляторних мозкових систем, які на початковій стадії вирізняються найбільшим ступенем дисфункції. Важливим є і суттєве зменшення кількості внутрішньочерепних крововиливів, за даними МРТ – на 5–10-й день лікування, а також значне зменшення перифокальної зони набряку навколо геморагічних вогнищ, здавлення і зміщення шлуночкової системи та серединних структур мозку на 3–5-й день від початку терапії. Зменшуються розміри вогнищ забою мозку як з геморагічним компонентом, так і без нього.

Зафіксовані позитивні результати застосування Цереброкуруину® при ішемічному інсульті і ЧМТ свідчать про високу ефективність цього комплексу нейропептидів у лікуванні гострих пошкоджень тканини головного мозку.

При ішемічному інсульті ефективність Цереброкуруину® залежить і від термінів введення, що підтверджує необхідність призначення нейропептидів якнайскоріше і в найбільш оптимальні терміни, тобто в перші 3 години з моменту захворювання. Ефективність Цереброкуруину® також визначається якістю надання медичної допомоги. У тих випадках, коли хворому, починаючи з догоспітального етапу надається адекватна гемодинамічна і респіраторна підтримка, ефект лікування нейропептидами значно кращий.

Ці дані підтверджують, що при гострому пошкодженні тканини мозку раннє призначення нейропептидів значно покращує метабо-

лізм мозкової тканини, зменшує енергетичний дисбаланс, відновлює функціонування нейронів і підвищує їх стійкість до пошкодження. Адекватна доза Цереброкуруину® забезпечує активацію енергопродуруючої та білковосинтетичної функції нервових клітин з підвищенням активності синаптичного апарату нейронів дієнцэфального рівня, таламо-гіпоталамічної ділянки мозку.

## Схема застосування Цереброкуруину®

Цереброкуруин® уводять внутрішньом'язово.

У педіатричній практиці Цереброкуруин® застосовують з перших днів життя:

- до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3–5 ін'єкцій;
- від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 10 ін'єкцій;
- від 1-го до 3 років – по 1–2 мл через день, курс лікування – 10 ін'єкцій (в умовах стаціонару);
- від 3 років – 2 мл через день, курс – 10–20 ін'єкцій. Рекомендовані повторні курси лікування (2–4) через 1–3 місяці.

Дорослим препарат призначають по 2 мл щоденно. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій (20 мл).

Хворі з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера потребують тривалішого лікування: курс може збільшуватись до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2–3 рази на рік.

## Висновки

Метою будь-якого лікування є покращення стану пацієнта, якості його життя і зниження ризику інвалідизуючих наслідків. Дані, отримані в ході тривалих відкритих клінічних досліджень, доводять, що комплексна терапія із застосуванням Цереброкуруину активізує соціальну адаптацію дітей із синдромом Дауна, сприяє покращенню результатів навчання при затримці психічного розвитку. У дітей з моторною афазією після курсу лікування Цереброкуруином® підвищується концентрація уваги та мовленнєва активність, оптимізується самостійне мовлення, розуміння мови, фонематичний аналіз, а

також зменшується кількість парафразій. При моторній алалії застосування препарату сприяє збільшенню словникового запасу, підвищенню мовленнєвої активності, покращенню концентрації уваги. У дітей з дизартрією у результаті лікування фіксується поліпшення артикуляції звуків, зменшення кінетичної диспраксії, збільшення швидкості артикуляційних рухів і темпу диференційованих рухів м'язів кінчика язика, зменшення інертності й порушення складової структури слова (пропуски, персеверації), зменшення дистонічних явищ м'язів язика. Лікування Цереброкурином<sup>®</sup> поліпшує психофізичний стан дітей з церебральним паралічем, підвищує емоційний статус, посилює рухову активність. Причому зазначений ефект є стійким, фіксується не наприкінці, а в ході лікування – з 4–6-ї ін'єкції. При пренатальних ураженнях головного мозку після курсу лікування із включенням Цереброкурину<sup>®</sup> фіксують показники гемодинаміки і біоелектричної активності головного мозку, співставні з показниками у здорових дітей, зокрема – зменшення ризику церебральних і когнітивних порушень на 50% порівнянно з іншими методами лікування.

# ЦЕРЕБРОКУРИН® (CEREBROCURIN)

## **Склад:**

*Діюча речовина:* 1 мл розчину містить не менше 2 мг Цереброкуруину®: активних нейропептидів, отриманих із мозку ембріонів великої рогатої худоби;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінозол.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби.  
Код АТС N06B X22\*\*.

## **Клінічні характеристики**

**Показання.** Захворювання, які характеризуються порушеннями функції центральної нервової системи, зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та післятравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу.

Як допоміжний засіб – після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови, при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера (ішемічний перивентрикулярний аріолізм), синдромі хронічної стомленості та віковому слабумстві судинного генезу; деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромах Ретта та Мартіна-Белла.

В офтальмологічній практиці – синільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретинопатія, непроліферативна діабетична ретинопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском.

У педіатричній практиці – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазі-



єю, церебральному паралічі з психомовленнєвою затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгіях, млявих паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії.

**Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.** Цереброкурин® вводять внутрішньом'язово. Дорослим – по 2 мл щоденно. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій (20 мл). Хворі з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера потребують більш тривалого лікування; курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік.

В педіатричній практиці застосовують з перших днів життя і до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3–5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 – ін'єкцій; дітям віком 1–3 роки – по 1–2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій (в умовах стаціонару); 3 роки і старше – 2 мл через день, 10–20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2–4) через 1–3 місяці.

В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводять внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перибульбарно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції проводять щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій (20 мл).

**Побічні реакції.** Можлива індивідуальна чутливість до компонентів препарату.

**Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігались.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** Цереброкурин® не рекомендовано застосовувати жінкам у період вагітності та годування груддю.

**Лікування дітей.** В педіатричній практиці застосовують з перших днів життя.

**Особливості застосування.** Призначають з обережністю при схильності до алергії. Пацієнтам з епілептичним статусом та нападами застосовувати Цереброкурин® бажано під наглядом лікаря.

Лікарі не рекомендують вводити Цереброкурин® дітям на ніч.

Лікування із Цереброкурином<sup>®</sup> дітей віком до 3 років треба проводити в умовах стаціонару.

В період лікування препаратом не можна вживати алкоголь.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** У ході клінічних випробувань не виявлено впливу Цереброкурину<sup>®</sup> на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Будь-якої взаємодії не спостерігалось.

#### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Пептидний модулятор Цереброкурин<sup>®</sup> здійснює позитивний вплив на вищу нервову діяльність, в основі якого лежить активація енергопродуруючої та білоксинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів.

Цереброкурин<sup>®</sup> сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню місцевих оболонок у нейронах мозку, мозаїчне руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейроцитів. Препарат чинить виражену ноотропну та вазоактивну дію, здійснює регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку.

Цереброкурин<sup>®</sup> покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Його ноотропна, гепатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, обумовлених як функціональним, так і органічним ураженням головного мозку, нормалізації емоційно-мнестичних функцій, розширяє діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє успішній фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями.

При спадководетермінованих і генетично обумовлених захворюваннях Цереброкурин<sup>®</sup> забезпечує стабілізуючий ноотропний ефект.

**Фармакокінетика.** Вивчення фармакокінетики неможливе, тому що активні нейропептиди, які входять до складу препарату, присутні в організмі у вигляді високомолекулярних білків-попередників, біосинтез яких відбувається в постнатальний період.

#### **Фармацевтичні характеристики**

**Основні фізико-хімічні ознаки:** прозора рідина світло-жовтого кольору.

**Несумісність.** Несумісність не виявлена.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей, захищеному від світла місці при температурі від 4<sup>0</sup>С до 10<sup>0</sup>С. Не заморожувати!

**Упаковка.** По 0,5 мл в ампулах № 5; по 2 мл в ампулах № 10 у картонній упаковці з полімерною чарунковою вкладкою.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «НІР».

**Місцезнаходження.** 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50.

Заступник директора  
Державного фармакологічного центру  
МОЗ України, д. мед. н., проф. В. Г. Лизогуб

## Досвід використання протівірусного препарату «Флавозід<sup>®</sup>» в неонатології

Для лікаря-практика величезне значення мають такі властивості протівірусних препаратів, як специфічна вибірковість дії, а також мінімальна токсичність або її відсутність. На сьогоднішній день в країні зареєстровано багато протівірусних препаратів, але їх застосування в педіатрії та неонатології обмежене.

В Україні створено безпечний протівірусний препарат Флавозід<sup>®</sup> для застосування в неонатології та педіатрії у формі сиропу (протівірусні засоби прямої дії, код АТС J05A X10\*\*).

Активною речовиною Флавозиду є протекфлазид, отриманий із диких злаків *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L. Терапевтична дія активної речовини обумовлена наявністю флавоноїдів у вільній та глікозильованій формах. У ході оригінального технологічного процесу отримання препарату групи речовин, що екстрагуються, утворюють комплексні з'єднання. В макроорганізмі флавоноїди піддаються біохімічній трансформації з утворенням високоактивних проміжних продуктів-радикалів.

Упродовж багатьох років препарат Протекфлазид у формі спиртового розчину з успіхом застосовують у лікуванні герпетичної інфекції різної локалізації, у комплексній терапії гепатитів В і С, інфекційного мононуклеозу та цитомегаловірусної інфекції, а також для запобігання розвитку вірусних і бактеріальних інфекцій, які виникають у пацієнтів з ослабленою імунною системою.

Із урахуванням потреби неонатології та педіатрії в протівірусних ліках було створено препарат Флавозід<sup>®</sup> на основі протекфлазиду шляхом якісної зміни допоміжних речовин (безспиртова форма).

Серед допоміжних речовин, що входять до складу Флавозиду, немає цукру, барвників, ароматичних та смакових домішок. Цим забезпечено його гіпоалергенність, гарну переносимість, а також можливість його призначення дітям із цукровим діабетом.

Флавозід® поєднує в собі такі властивості, як противірусна активність, імуномодулююча дія, антиоксидантний та апоптозомодулюючий ефекти.

Противірусна дія проявляється в пригніченні або повній блокаді реплікації ДНК- та РНК-геномних вірусів. Вона реалізується за рахунок інгібіції вірусоспецифічних ферментів: ДНК-полімерази, тимідинкінази, зворотної транскриптази та ДНК-залежної РНК-полімерази [1-3].

Імуномодулюючий ефект полягає в індукції синтезу ендогенного  $\lambda$ -та  $\gamma$ -інтерферонів, внаслідок чого запускається каскад захисних імунологічних реакцій. Доведено, що препарат не викликає рефрактерності імунотропних клітин при тривалому використанні [4].

Антиоксидантна дія Флавозиду® реалізується за рахунок попередження накопичування продуктів перекисного окислення ліпідів та пригнічення вільнорадикальних процесів.

Апоптозомодулюючий ефект сприяє більш швидкій та ефективній елімінації уражених вірусом клітин.

Таким чином, Флавозід® впливає як на збудник захворювання, так і на стан реактивності макроорганізму, що відповідає найновішим уявленням про принципи лікування герпетичної інфекції, вірусних гепатитів, цитомегаловірусної хвороби, інфекційного мононуклеозу тощо.

Доведена ефективність використання Флавозиду® у лікуванні новонароджених із внутрішньоутробною герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією: висока ефективність – у 80% випадків, помірна – у 20% випадків [5, 6]. Флавозід® позитивно впливає на перебіг ранньої неонатальної адаптації дітей з верифікованим діагнозом внутрішньоутробної герпетичної інфекції. Нейросонографічне дослідження, проведене після специфічної противірусної терапії Флавозидом, показало зменшення частоти залишкових ознак гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку, а також кількості специфічних маркерів внутрішньоутробного інфікування (поренцефалічних псевдокіст, еховключень).

Для Флавозиду® характерним є високий профіль безпеки: специфічної ушкоджувальної (тератогенної, мутагенної та канцерогенної) дії не виявлено [7–11].

При лікуванні мікст-інфекцій, обумовлених вірусно-бактеріальною флорою, доцільно комбінувати Флавозід® із антибіотиками.

Випускається Флавозід® у контейнері з темного скла по 60, 100 і 200 мл з дозуючою ємністю у картонній упаковці. Реєстраційне посвідчення №UA/5013/01/01 від 18.08.2006.

Більш детальну інформацію про Флавозід®, а також його дозування залежно від віку викладено в інструкції для медичного застосування препарату.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Отчет о научно-исследовательской работе «Проведение дополнительных клинических испытаний препарата Протефлазид». – Институт эпидемиологии и инфекционных болезней (ИЭИБ). – Киев, 2002.
2. Отчет о научно-исследовательской работе «Проведение дополнительных клинических испытаний новых форм препарата Протефлазид». – Институт эпидемиологии и инфекционных болезней (ИЭИБ). – Киев, 2003.
3. Звіт про доклінічне вивчення нових (лікувальних) форм Протефлазиду на моделях вірусу грипу. АМН України. – Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського. – Київ, 2006.
4. Панасюк О. Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням Протефлазиду: автореф. дис. к.м.н. – Київ, 2007.
5. Звіт про проведення клінічного дослідження «Вивчення ефективності та переносимості препарату Флавозід у новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією». – ДУ Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, відділення неонатології. – Київ, 2008.
6. Нові підходи до лікування новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекціями / Т. К. Знаменська, Г. І. Швець, О. А. Пояркова, А. О. Писарев // Перинатология и педиатрия. – №2 (38). – 2009. – С. 40–46.
7. Исследование острой токсичности и кумулятивного действия. Отчет. – НПО ЭКОРЕГИО-ЕТХи на базе Института фармакологии и токсикологии АМН Украины. – Киев, 1996.
8. Исследование подострого и хронического токсического действия Протефлазида. Отчет. – НПО ЭКОРЕГИО-ЕТХи на базе Института фармакологии и токсикологии АМН Украины. – Киев, 1996.
9. Изучение безвредности препарата Протефлазид по показателям местнораздражающего, алергизирующего, эмбриотоксического и мутагенного действий. Отчет. – Национальный медицинский университет МЗ Украины. – Киев, 1997.
10. Отчет о доклиническом исследовании безвредности препарата-генерика Флавозид. – Институт экологии и токсикологии им. Л. И. Медведя. – Киев, 2004.
11. Дополнение к отчету о доклиническом исследовании безвредности препарата-генерика Флавозид. – Институт экологии и токсикологии им. Л. И. Медведя. – Киев, 2004.

# БІОВЕН МОНО® BIOVENUM MONO®

(імуноглобулін людини нормальний рідкий  
для внутрішньовенного введення)

## Загальна характеристика

**Основні властивості.** Препарат є імунологічно активною білковою фракцією, що виділена з сироватки або плазми крові людини, перевірених на відсутність антитіл до ВІЛ-1, ВІЛ-2, до вірусу гепатиту С та поверхневого антигена вірусу гепатиту В, очищеної та концентрованої методом фракціонування спиртоводними осадниками, яка пройшла стадію вірусної інактивації сольвент-детергентним методом. Прозора або злегка опалесцююча рідина, безбарвна або жовтого кольору. Іноді спостерігається незначний осад, що зникає при струшуванні. Препарат не містить консерванту та антибіотиків.

## Кількісний та якісний склад

**Діючі речовини:** імунологічно активна білкова фракція імуноглобуліну G.

**Допоміжні речовини:** мальтоза – від 8% до 10%.

**Форма випуску.** У пляшках по 25 мл, 50 мл, 100 мл.

**Код АТС.** J06B A02. Імуноглобуліни.

**Імунологічні та біологічні властивості.** Препарат є імунологічно активною білковою фракцією, яка виділена з плазми крові людини, очищена та концентрована методом фракціонування етиловим спиртом.

**Містить від 4,5 до 5,5 % білка.**

Препарат має низьку антикомплементарну активність у результаті додаткової очистки імуноглобулінів від агрегованих білків і домішок спиртовим методом.

Активним компонентом препарату є імуноглобуліни з активністю антитіл різної специфічності. Препарат також характеризується не-

специфічною активністю, що проявляється у підвищенні резистентності організму.

**Показання для застосування.** Тяжкі токсичні форми бактеріальних і вірусних інфекцій. Післяопераційні ускладнення у дітей та дорослих, що супроводжуються септицемією. Замісна терапія при первинних та вторинних імунodefіцитах.

**Спосіб застосування і дози.** Препарат вводять внутрішньовенно крапельно. Швидкість введення для дітей – 0,08 до 0,5 мл/хв залежно від маси тіла, для дорослих – 1–1,5 мл/хв. Більш швидке введення може викликати колаптоїдну реакцію.

При лікуванні бактеріальних і вірусних інфекцій разова доза препарату для дітей – 4,0 мл (200 мг/кг маси тіла). Препарат вводять одно- або дворазово. При лікуванні бактеріальних і вірусних інфекцій у дорослих разова доза повинна становити 2,0 мл (100 мг/кг маси тіла) протягом 4 днів.

При первинному імунodefіциті у хворих на вроджену агамаглобулінемію та гіпоамаглобулінемію – від 4,0 до 6,0 мл (200–300 мг/кг маси тіла). Курс повторюється через 3–4 тижні.

При вторинному імунodefіциті у хворих хронічною лімфоцитарною лейкемією – 4,0–10,0 мл (200–500 мг/кг маси тіла). Курс повторюється через 3–4 тижні.

При ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі препарат призначають у дозі 8 мл (400 мг/кг маси тіла) протягом 5 днів підряд або по 20 мл (1 г/кг маси тіла) 2 дні підряд. При клінічних указівках на необхідність підвищення числа тромбоцитів періодично можна вводити підтримуючу дозу.

При синдромі Кавасакі інтраглобін призначають у дозі 20–40 мл (1–2 г/кг) одноразово як доповнення до терапії ацетилсаліциловою кислотою.

При синдромі Гієна-Барре, хронічній запальній нейропатії, що демієлінізує, – 0,4 г/кг протягом 5 днів. За необхідності 5-денні курси лікування повторюють з інтервалами у 4 тижні.

Препарат Біовен моно<sup>®</sup> приймають лише в умовах стаціонару при дотриманні правил асептики. Перед введенням флакони витримують при температурі (20 ± 2) °С не менше 2 годин. Мутні та з осадом розчини не використовують.

Після введення препарату щеплення проти кору й епідемічного паротиту проводять не раніше, ніж через 3 місяці. Після вакцинації проти цих інфекцій препарат варто вводити не раніше, ніж через 2 тижні; у разі потреби застосування Біовен моно<sup>®</sup> раніше цього тер-



міну вакцинацію проти кору або епідемічного паротиту варто повторити. Щеплення проти інших інфекцій можна робити в будь-які терміни до або після введення препарату.

**Побічна дія.** Реакції на введення імуноглобуліну, як правило, відсутні. Можливі озноб, головний біль, нудота, блювання, алергічні реакції. У поодиноких випадках можуть виникнути місцеві реакції у вигляді гіперемії та підвищення температури до 37,5<sup>0</sup>С протягом першої доби. В окремих людей із зміненою реактивністю можуть виникнути алергічні реакції різноманітного типу, а у виняткових випадках – анафілактичний шок. У зв'язку з цим особи, що приймають препарат, повинні перебувати під медичним наглядом протягом 30 хвилин. Кімнати для проведення щеплень повинні бути забезпечені засобами протишокової терапії.

**Протипоказання.** Введення імуноглобуліну протипоказане особам, що мають в анамнезі тяжкі алергічні реакції на введення білкових препаратів крові людини. Хворим, що страждають на алергічні хвороби або мають в анамнезі тяжкі алергічні захворювання (бронхіальна астма, atopічний дерматит, рецидивуюча кропивниця), під час введення препарату і в наступні 8 днів після закінчення курсу лікування рекомендуються антигістамінні лікувальні засоби. Особам, що страждають на імунопатологічні системні захворювання (колагеном, імунні хвороби крові, нефрит та ін.) препарат призначають після консультації відповідного спеціаліста. У період загострення алергічного процесу введення препарату проводять після висновку алерголога за життєвим показаннями.

**Особливості застосування.** Після закінчення терміну придатності використання препарату неприпустиме.

Препарат не підлягає переконтролю якості та подовженню терміну придатності після його закінчення.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Трансфузійна терапія препаратом Біовен моно може поєднуватися із застосуванням інших лікарських засобів.

**Умови зберігання.** Препарат зберігають у сухому, захищеному від світла місці при температурі від 2<sup>0</sup>С до 10<sup>0</sup>С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Пакування.** По 25 мл або 50 мл у пляшці. По 1 пляшці в коробці.

**Виробник.** ВАТ «БІОФАРМА».

**Місцезнаходження.** Україна, 03038, м. Київ-38, вул. М. Амосова, 9, тел.: 275-16-04, 275-91-50, 521-15-39.

У випадку побічної дії (ускладнення) після застосування МІБП необхідно відправити термінове повідомлення у МОЗ України, Головне санітарно-епідеміологічне управління (01021, м. Київ, вул. Грушевського, 7, тел. 253-52-03), ДП «Центр імунобіологічних препаратів» (03038, м. Київ-38, вул. М. Амосова, 5, тел. 275-24-66) та підприємству-виробнику – ВАТ «БІОФАРМА».

# Епобіокрин<sup>®</sup> (Epo bioscrinum)

## Загальна характеристика

*Міжнародна непатентована назва:* Epoetin alfa.

*Основні фізико-хімічні ознаки:* прозора безбарвна рідина; містить рекомбінантний еритропоетин людини.

## Якісний та кількісний склад

*Діючі речовини:* рекомбінантний еритропоетин людини 1000, або 2000, або 4000, або 10 000 МО.

*Допоміжні речовини:* альбумін в перерахунок на сухий альбумін (стабілізатор) – 2,50 мг, натрію цитрат – 5,80 мг, натрію хлорид – 5,84 мг, кислота лимонна – 0,057 мг, вода для ін'єкцій – 1 мл.

**Форма випуску.** Розчин для ін'єкцій.

**Код АТС.** B03X A01. Еритропоетин.

**Імунологічні та біологічні властивості.** Рекомбінантний еритропоетин людини відповідає за біологічною та імунологічною активністю еритропоетину людини (ЕПО) – природному глікопротеїновому гормону, що стимулює еритропоез. У нормі у здорової людини ЕПО синтезується нирками (90%) і купферівськими клітинами печінки (10%). Рівень його синтезу визначається рівнем насиченості крові киснем. ЕПО стимулює проліферацію і диференціацію еритроїдних клітин у зрілі еритроцити. Його дія здійснюється на ранніх стадіях еритропоезу на рівні бурстутворюючої еритроїдної одиниці та колонієутворюючої еритроїдної одиниці, далі – на рівні проеритробласта, еритробласта і ретикулоцита (чутливість цих клітин до ЕПО пропорційна ступеню їх зрілості). ЕПО нормалізує рівень гемоглобіну і гематокриту та усуває симптоми, пов'язані з анемією.

## Фармакологічні властивості

*Фармакокінетика.* При внутрішньовенному введенні препарату період напіввиведення в осіб з нормальною функцією нирок стано-

вить приблизно 4 години; у пацієнтів з порушенням функції нирок – приблизно 5 годин.

При підшкірному введенні концентрація препарату в крові наростає повільно і досягає максимуму в період від 12 до 18 годин після введення. Час напіввиведення – 24 години.

Препарат не має кумулятивних властивостей.

**Показання для застосування:**

- анемія у хворих з уремичною стадією хронічної ниркової недостатності (ХНН), що отримують терапію хронічним гемодіалізом (ХГ) та постійним амбулаторним перитонеальним гемодіалізом (ПАПД);
- анемія у вагітних (третьій триместр вагітності) та у породіль із зниженим рівнем гемоглобіну і гематокриту;
- рання анемія у новонароджених недоношених дітей;
- пізня анемія у немовлят з гемолітичною хворобою, що перенесли внутрішньоутробне переливання еритроцитарної маси або постнатальні замінні та дробні переливання крові, які характеризуються неадекватно низьким (відносно ступеня анемії) продукуванням еритропоєтину;
- стимуляція еритропоєзу при пізній гіпорегенеративній анемії у новонароджених з гемолітичною хворобою;
- анемія, викликана дефіцитом еритропоєтину у хворих з ХНН;
- анемії, пов'язані з хіміо- та радіотерапією пухлин;
- анемії у ВІЛ-пацієнтів, викликані застосуванням Зидовудину;
- ЕПОзалежні анемії (немієлоїдні пухлини, ревматоїдний артрит, та інші);
- для зменшення об'єму крові, що переливається, при значних хірургічних втручаннях і гострих крововтратах.

**Спосіб застосування і дози**

Препарат вводять підшкірно або внутрішньовенно. Тривалість внутрішньовенної ін'єкції – 1–2 хв.

*Для інфузій препарат не використовують.*

*Анемія у хворих з уремичною стадією ХНН.* Хворим, що знаходяться на гемодіалізі (ГД), препарат вводять підшкірно або внутрішньовенно в дозі 200 МО/кг/тиж після сеансу гемодіалізу. Рекомендується тижневу дозу (200 МО/кг/тиж) розділити на 3 введення протягом тижня (після кожного сеансу гемодіалізу). Максимальна доза не повинна перевищувати 200 МО/кг 3 рази на тиждень.

Хворим, що знаходяться на ПАПД, препарат вводять підшкірно в дозі 75 МО/кг 1 раз на тиждень. Курс лікування становить 8 тижнів.

Внутрішньовенне введення Епобіокрину<sup>®</sup> дозволяє досягти максимальної концентрації препарату в крові протягом першої години, з її зниженням до базового рівня до кінця першої доби після введення. Підшкірне введення Епобіокрину<sup>®</sup> дозволяє незалежно від виду діалізу, досягти максимальної концентрації препарату в крові протягом 8–24 годин (з її зниженням до базового рівня до кінця другої доби після введення).

Підшкірний спосіб застосування Епобіокрину<sup>®</sup> доцільний для планової терапії у хворих, які знаходяться на гемо- і перитонеальному діалізі, оскільки він потребує меншої стартової дози.

*Анемії у вагітних і породіль.* Вагітним (третій триместр вагітності) та породільям з анемією препарат вводять протягом шести днів підшкірно в дозі 450 МО/кг/тиж. в комплексі з адекватним насиченням організму залізом у поєднанні з вітамінами групи В (В1, В6, В12 і фолієвої кислоти). У перший день препарат вводять в дозі 150 МО/кг, наступні п'ять ін'єкцій – у дозі 60 МО/кг.

У випадку резистентності до застосування терапії необхідно своєчасно виявити фактори, що інгібують еритропоез, такі як дефіцит заліза, прихована інфекція, гіпопротеїнемія, та, по можливості, провести їх корекцію.

*Анемії у новонароджених.* Для профілактики та лікування ранньої анемії у новонароджених недоношених дітей, лікування пізньої анемії у немовлят з гемолітичною хворобою, що перенесли внутрішньотрубне переливання еритроцитарної маси або постнатальні замінні і дробні переливання крові, які характеризуються неадекватно низьким (відносно ступеня анемії) продукуванням еритропоетину; для стимуляції еритропоезу при пізній гіпореєративній анемії у новонароджених дітей з гемолітичною хворобою препарат вводять підшкірно в дозі 200 МО/кг три рази на тиждень. Курс лікування становить 10 ін'єкцій. У комплексі з терапією Епобіокрином<sup>®</sup> призначають препарати заліза – 2–3 мг/кг на добу (по елементарному залізу), фолієву кислоту – 50 мкг на добу та вітамін Е – 5 мг на добу.

*Анемії у хворих з ХНН.* Початкова доза Епобіокрину<sup>®</sup> – 30–75 МО/кг 3 рази на тиждень. Період корекції триває до моменту досягнення оптимального рівня гемоглобіну (110–125 г/л), гематокриту (30–35%). Ці показники необхідно контролювати кожного тижня.

**Можливі такі ситуації:**

1. Гематокрит підвищується від 0,5% до 2,0% на тиждень. У такому разі дозу не змінюють до досягнення оптимальних показників.

2. Знижена відповідь на ЕПО (швидкість приросту гематокри-ту – менше 0,5% на тиждень). Необхідно підвищити разову дозу на 25 МО/кг. Максимальна доза – 300 МО/кг три рази на тиждень.
3. Підвищена відповідь на ЕПО (швидкість приросту гематокри-ту – більше 2,0% на 2 тижні). Необхідно знизити разову дозу препарату в 1,5 разу.
4. Гематокрит залишається низьким або знижується. Необхідно проаналізувати причини резистентності.

*Ефективність лікування залежить від правильно підібраної інди-відуальної схеми лікування.*

*Період підтримуючої терапії.* Попередня доза корекційного періо-ду знижується на 25–30% і підтримується на такому рівні, щоб показ-ники гематокри-ту становили 30–35%, а концентрація гемоглобіну – 110–125 г/л. Як правило, підтримуюча доза становить 50–60 МО/кг три рази на тиждень. Для терапії в підтримуючому періоді рекоменду-ється підшкірний спосіб введення (як найбільш економічний та без-печний).

*Анемії у пацієнтів після хіміо- та радіотерапії пухлин.* Перед початком лікування рекомендується визначити рівень ендегенного еритропоетину. При концентрації ЕПО менше 200 МО/мл початкова доза становить 150 МО/кг. За відсутності відповіді можливе збіль-шення дози до 300 МО/кг через 8 тижнів від початку лікування. По-дальше збільшення дози є недоцільним. Не рекомендується призначати Епобіокрин® пацієнтам із вмістом ендегенного еритропоетину в сироватці крові вище 200 МО/мл.

*Анемії у ВІЛ-пацієнтів, викликані застосуванням Зидовудину.* Введення Епобіокрину® в дозі 100 МО/кг 3 рази на тиждень є ефек-тивним у ВІЛ-пацієнтів, що отримують терапію Зидовудином, за умови, що рівень сироваткового ендегенного еритропоетину пацієн-та менше 500 МО/мл, а доза Зидовудину – менше 4200 мг/тиждень.

*Хірургія. Підготовка до значних хірургічних втручань.* Епобіо-крин® приймають в дозі 100–300 МО/кг через день, за 10 днів до хі-рургічного втручання і протягом 4–6 днів після операції.

*Системні захворювання. Ревматоїдний артрит.* Початкова доза Епобіокрину® становить 50–75 МО/кг 3 рази на тиждень. За відсут-ності відповіді через 4 тижні лікування рекомендується підвищити дозу до 150–200 МО/кг 3 рази на тиждень. Подальше збільшення дози є недоцільним.

*Після досягнення оптимальних рівнів гематокриту і гемоглобіну, дози та кратність введення Епобіокрину® треба підбирати індивідуально для кожного хворого.*

При лікуванні Епобіокрином® необхідно пам'ятати, що дозу слід збільшувати не частіше одного разу на місяць. Нормальний рівень відповіді – приріст гематокриту від 0,5 до 2,0% за 2 тижні. При швидкості приросту гематокриту більше 2% за 2 тижні дозу слід зменшити у 1,5 разу.

**Заміна інших еритропоетинів на Епобіокрин®.** Враховуючи можливий більш виражений ефект Епобіокрину®, його доза не повинна перевищувати дозу рекомбінантного еритропоетину, що використовувався у попередньому курсі лікування. Протягом перших двох тижнів дозу не змінюють, оцінюючи співвідношення доза – відповідь. Після цього доза може бути зменшена або збільшена за вищевказаною схемою.

**Побічна дія.** Грипоподібний синдром. Можливі запаморочення, сонливість, пропасний стан, головний біль, болі в суглобах і м'язах (переважно на початку лікування).

*З боку серцево-судинної системи:* можливе дозозалежне підвищення АТ; погіршення плинності вже наявної артеріальної гіпертензії (найчастіше в пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю); в окремих випадках – гіпертонічні кризи, зловідомі артеріальна гіпертензія із симптомами енцефалопатії (головний біль, сплутаність свідомості) і симптомами генералізованих тоніко-клонічних судом.

*З боку системи кровотворення:* рідко – тромбоцитоз.

*З боку системи згортання крові:* в окремих випадках – тромбози шунта у пацієнтів із схильністю до гіпотензії, що знаходяться на гемодіалізі або за наявності стенозів, аневризм).

*З боку сечовидільної системи:* можливі гіперкаліємія, гіперфосфатемія, підвищення концентрації сечовини, креатиніну, сечових кислот у плазмі крові (у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю).

*Алергічні реакції:* в окремих випадках – слабо або помірно виражені висипання на шкірі, екзема, кропивниця, сверблячка, ангіоневротичний набряк.

*Місцеві реакції:* можливі почервоніння, відчуття печії, слабкий чи помірний біль у місці введення (частіше виникають при підшкірному введенні).

Рідко виникають потенційно серйозні ускладнення, пов'язані з порушенням дихання або зі зниженням АТ; імунні реакції (препарат має мінімальну здатність індукувати утворення антитіл).

**Протипоказання.** Неконтрольована артеріальна гіпертензія, підвищена чутливість до епоетину альфа.

Застосування препарату протипоказано: перед проведенням обширної хірургічної операції не в рамках переддепозитної програми, з використанням аутологічної крові; при важкій патології судин (у тому числі коронарних, сонних, церебральних, периферійних), при нещодавно перенесеному інфаркті міокарда, гострому порушенні мозкового кровообігу.

**Особливості застосування.** З обережністю застосовують у лікуванні пацієнтів із судомними реакціями в анамнезі; пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку тромбозу або іншими судинними ускладненнями. Потрібен ретельний медичний контроль.

З обережністю застосовують при подагрі.

До початку застосування слід переконатися, що пацієнти з артеріальною гіпертензією пройшли ефективну антигіпертензивну терапію.

При застосуванні препарату необхідно контролювати рівень АТ, звертаючи увагу на виникнення сильного головного болю або його значне наростання. При цьому може знадобитися корекція проведеної терапії або призначення антигіпертензивних засобів. Якщо попри адекватну терапію АТ не знижується, Епобіокрин<sup>®</sup> треба відмінити.

До початку застосування Епобіокрину<sup>®</sup> слід оцінити стан депо заліза в організмі. У більшості хворих із хронічною нирковою недостатністю, в онкологічних і ВІЛ-інфікованих хворих рівень феритину в плазмі крові зменшується одночасно зі збільшенням гематокриту. Рівень феритину необхідно визначати протягом усього курсу лікування. Якщо він становить менше 100 нг/мл, рекомендується замісна терапія препаратами заліза. Пацієнти, що здають аутологічну кров і знаходяться в перед- чи післяопераційному періоді, також повинні отримувати додатково адекватну кількість заліза.

У період застосування препарату слід контролювати гемоглобін принаймні 1 раз на тиждень до досягнення стабільного рівня, потім – трохи рідше. У перед- і післяопераційному періоді рівень гемоглобін слід перевіряти частіше, якщо початковий його рівень становив менше 14 г/дл. Треба також регулярно контролювати рівень гематокриту. Протягом перших 8 тижнів – регулярно відстежувати кількість тромбоцитів, тому що Епобіокрин<sup>®</sup> може викликати помірне дозозалежне збільшення їх числа (що приходить до норми самостійно протягом курсу терапії); тромбоцитоз розвивається рідко.

Необхідно враховувати, що передопераційне підвищення рівня гемоглобіну може призвести до розвитку тромботичних ускладнень. Пе-



ред проведенням планового хірургічного втручання пацієнти повинні проходити адекватну профілактичну антитромботичну терапію.

У перед- і післяопераційному періоді не рекомендується застосовувати Епобіокрин<sup>®</sup> при початковому рівні гемоглобіну більше 15 г/дл.

З обережністю треба застосовувати його у лікуванні пацієнтів з порфірією. При хронічній нирковій недостатності на фоні терапії Епобіокрином<sup>®</sup> можливе загострення порфірії.

Корекція анемії може супроводжуватися поліпшенням апетиту і посиленням всмоктування калію і білків. Може виникати необхідність періодичної корекції параметрів діалізу для підтримки рівня сечовини, креатиніну і калію в межах норми. У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю необхідно контролювати рівень електrolітів у сироватці крові. Застосування Епобіокрину<sup>®</sup> не прискорює прогресування ниркової недостатності у переддіалізних пацієнтів.

Пацієнтам, що знаходяться на гемодіалізі, на фоні терапії Епобіокрином<sup>®</sup>, як правило, потрібне збільшення дози гепарину під час діалізу (через підвищення гематокриту). При неадекватній дозі гепарину можлива окклюзія діалізної системи.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю і клінічно вираженою ІХС або застійною серцевою недостатністю підтримуюча концентрація гемоглобіну не повинна перевищувати верхню межу оптимальної рекомендованої концентрації (не більше 10–12 г/дл у дорослих).

При лікуванні пацієнтів з порушеннями функції печінки можливе уповільнення біотрансформації Епобіокрину<sup>®</sup> і виражене посилення еритропоезу. Безпека застосування Епобіокрину<sup>®</sup> в лікуванні цієї категорії пацієнтів не встановлена.

Не можна цілком виключити можливість впливу Епобіокрину<sup>®</sup> на ріст деяких типів пухлин, особливо на злоякісні новоутворення кісткового мозку.

Слід дотримуватись всіх спеціальних попереджень і запобіжних заходів, пов'язаних із програмою збирання аутологічної крові (це поширюється на всіх пацієнтів, яких лікують Епобіокрином<sup>®</sup>).

Терапевтична ефективність Епобіокрину<sup>®</sup> може зменшитися при дефіциті заліза, фолієвої кислоти, вітаміну В12, інтоксикації алюмінієм, інтеркурентних захворюваннях, прихованій кровотечі, гемолізі, фіброзі кісткового мозку.

**Застосування при вагітності та годуванні груддю.** Безпека застосування Епобіокрину<sup>®</sup> при вагітності та в період лактації не встановлена.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Дія Епобіокрину<sup>®</sup> може посилюватися при одночасному введенні препаратів крові.

При одночасному застосуванні Епобіокрину<sup>®</sup> з циклоспорином можливе зниження його зв'язування з еритроцитами (при застосуванні даної комбінації необхідно контролювати концентрацію циклоспорино в плазмі та за необхідності збільшити його дозу).

**Несумісність.** Епобіокрин<sup>®</sup> не можна змішувати з розчинами інших лікарських засобів.

**Передозування.** Можливе при неправильно підібраній індивідуальній схемі лікування. Симптоми передозування, заходи щодо їх запобігання та усунення описано у пунктах «Побічна дія» та «Особливості застосування».

**Вплив на здатність керування автотранспортом.** На здатність керування автотранспортом не впливає.

**Умови зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці при температурі від 2<sup>o</sup>C до 8<sup>o</sup>C.

Не заморожувати. Не струшувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Пакування.** В ампулах по 1000, 2000, 4000, 10 000 МО в пачках №5 або №10 або у флаконах по 1000, 2000, 4000, 10 000 МО в пачках №5 або №10.

**Виробник.** ВАТ «БІОФАРМА».

Адреса. Україна, 03038, м. Київ-38, вул. М. Амосова, 9, тел.: 275-16-04, 275-91-50, 269-15-39.

У випадку побічної дії (ускладнення) після застосування препарату необхідно відправити термінове повідомлення в МОЗ України, Головне санітарно-епідеміологічне управління (Україна, 01021, м. Київ-21, вул. Грушевського, 7, тел. 253-52-03), ДП «Центр імунобіологічних препаратів» (Україна, 03038, м. Київ-38, вул. М. Амосова, 5, тел. 275-24-66) та підприємству-виробнику: ВАТ «БІОФАРМА» (Україна, 03038, м. Київ-38, вул. М. Амосова, 9, тел.: 275-16-04, 275-91-50, 521-15-39).

# Влияние селективных штаммов пробиотиков на развитие экземы (исследование PANDA)

L. Niers, R. Martn, G. Rijkers, F. Sengers, H. Timmerman, N. van Uden, H. Smidt, J. Kimpfen, M. Hoekstra

## Абстракт

**Введение.** Модификация кишечной микрофлоры путем применения пробиотиков может быть потенциальным методом предупреждения аллергических заболеваний. Целью исследования была первичная профилактика аллергических заболеваний у детей группы высокого риска путем применения пре- и постнатально селективных штаммов пробиотиков.

**Методы.** В ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования смесь пробиотических бактерий, отобранных экспериментальным путем *in vitro* (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* и *Lactococcus lactis*; Ecologic® Panda), назначали пренатально матерям детей группы высокого риска (например, с отягощенным семейным анамнезом аллергических заболеваний) и самим детям в течение первых 12 месяцев жизни.

**Результаты.** Вероятность развития экземы у детей в первые 3 месяца жизни была значительно ниже в исследуемой группе по сравнению с плацебо: 6/50 против 15/52 ( $p = 0,035$ ). Кумулятивная заболеваемость экземой у детей в возрасте 1 года и 2 лет составляла 23/50 (группа наблюдения) против 31/48 (плацебо) и 27 (группа наблюдения) против 34 (плацебо) соответственно. Число требовавших лечения составляло 5,9 в возрасте 3 и 12 месяцев и 6,7 в возрасте 2 лет. Исследуемая группа была значительно чаще колонизирована большим количеством *Lc.lactis*. Кроме того, *in vitro* продуцирование IL-5 в возрасте 3 месяцев было сниженным в основной группе по сравнению с плацебо (146 пг/мл против 72 пг/мл;  $p = 0,04$ ).

**Выводы.** Эта специфическая комбинация пробиотических бактерий оказывает профилактический эффект на заболеваемость экземой у детей группы высокого риска, который остается стабильным в течение первых 2 лет жизни. Причем это действие пробиотика Ecologic® Panda развивается в первые 3 месяца жизни.

Атопия и другие аллергические заболевания занимают значительное место в структуре детской заболеваемости, причем их распространенность неуклонно растет. Это служит основанием для поиска стратегий предупреждения аллергических заболеваний. Гигиеническая гипотеза предполагает, что повышенная распространенность аллергических заболеваний у детей связана со сниженным контактом с микробными компонентами на ранних этапах жизни [1]. Выявленные различия кишечной микрофлоры у детей, подверженных и не подверженных аллергии, являются предпосылкой к развитию аллергических заболеваний, что указывает на потенциальные причинно-следственные зависимости [2, 3]. На этой гипотезе можно выстраивать профилактику аллергических заболеваний с применением подходящих комбинаций пробиотических штаммов бактерий.

На сегодняшний день опубликованы материалы пяти клинических исследований по первичной профилактике аллергических заболеваний с применением препаратов, содержащих пробиотические бактерии, и в них, в частности, зафиксированы противоречивые результаты влияния этих бактерий на (атопическую) экзему [5–9]. Пробиотики могут действовать на трех уровнях [10]: модификация кишечной микрофлоры, восстановление поврежденного эпителиального барьера и иммуномодуляция. Каждому пробиотическому штамму присуща своя уникальная иммуномодулирующая активность *in vitro*. Нами была выдвинута гипотеза, что рационально отобранные штаммы имеют больший потенциал влияния на специфические заболевания, в том числе на аллергические. Для изучения возможностей пробиотиков в первичной профилактике аллергических заболеваний у детей группы высокого риска нами были отобраны три специфических штамма: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* и *Lactococcus lactis* – из 69 потенциально пробиотических штаммов [11] на основании их резистентности к низкому желудочному рН, панкреатическим пищевым ферментам и солям желчных кислот, чтобы обеспечить их выживание в верхней части пищеварительного тракта, и таких общих характеристик, как отсутствие продукции D-лактата, способность к самовоспроизведению и неизменные сроки хранения. Отбор специфических бактерий основывался,

главным образом, на их способности подавлять *in vitro* продуцирование Th2-цитокинов и стимулировать продуцирование IL-10 мононуклеарными клетками периферической крови (МКПК) [12, 13]. Три отобранных штамма (Ecologic® Panda) назначали пренатально матерям и постнатально их детям с высоким риском развития аллергических заболеваний в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Целью этого исследования было изучение воздействия пробиотика Ecologic® Panda на развитие экземы в первые 2 года жизни, первичных результатов ранней микробной колонизации и иммунного ответа.

## Методы

### Критерии включения-исключения

Исследованием были охвачены семьи с положительным анамнезом таких аллергических заболеваний, как атопическая экзема (экзема), пищевая аллергия, бронхиальная астма или аллергический ринит у матери, отца, старшего брата или сестры. С марта 2004-го по июль 2005 года 156 беременных и их семьи были включены в исследование как минимум за 2 месяца до ожидаемых родов. Не включали в группу исследования детей, матери которых проходили антибактериальную терапию в последние 2 недели беременности; родившихся до истечения 37 недели гестации; прошедших антибактериальную терапию в первые 2 недели жизни; у которых прием исследуемых продуктов сопровождался рвотой; с проблемами кормления на протяжении более 3 недель после родов; с другими заболеваниями (табл. 1).

### Дизайн исследования

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пробиотические бактерии назначали пренатально беременным в течение последних 6 недель беременности и постнатально на протяжении 12 месяцев их детям. Исследуемая группа получала 1 раз в день  $3 \times 10^9$  колониеобразующих единиц (КОЕ) –  $1 \times 10^9$  КОЕ каждого из штаммов: *B. bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52 (ранее классифицированную как *Bifidobacterium infantis*) и *Lc. lactis* W58) в виде лиофилизированного порошка пробиотической смеси (Ecologic® Panda), поставляемой компанией Winclove Bio Industries B.V., Amsterdam, the Netherlands. На эти индивидуальные пробиотические культуры получены сертификаты безопасности (QPS) в Европейском Союзе. Контроль-

**Таблица 1. Данные семейного анамнеза**

	Плацебо (n = 52)	Пробиотики (n = 50)
<b>Исходные характеристики</b>		
Атопическое заболевание матери	44	41
Возраст матери на время родов	31,4 (30,4–32,5)	32,3 (31,1–33,5)
Старшие братья / сестры		
Нет	18 (35%)	17(34%)
Один и больше	34 (65%)	33 (66%)
Домашние животные*:	23 (44%)	11 (22%)
➤ коты	11 (21%)	8 (16%)
➤ собаки	8 (15%)	3 (6%)
➤ птицы	2 (4%)	0 (0%)
➤ другие	9 (17%)	2 (4%)
<b>Характеристики новорожденных</b>		
Мужской пол	23 (44%)	18 (36%)
Путь родоразрешения:	52 (100%)	50 (100%)
➤ вагинальный	46 (89%)	46 (92%)
➤ кесарево сечение	6 (11%)	4 (8%)
Вес при рождении (г)	3658 (3520–3796)	3558 (3412–3705)
Срок гестации (недель)	39,7 (39,3–40,1)	39,7 (39,2–40,2)
Кормление грудью в первый год жизни	41 (79%)	42 (84%)
Средняя продолжительность кормления грудью (месяцев)	7,2 (6,1–8,3)	7,0 (5,9–8,2)
Продолжительность приема продуктов исследования матерями (недели)	6,0 (5,6–6,4)	6,0 (5,6–6,4)

Примечание:

\*p = 0,021; данные представлены абсолютными цифрами (%) или средними значениями (95% CI).

ная группа получала плацебо, состоящее из носителя пробиотического продукта, такого как рисовый крахмал или мальтодекстрин. Обе добавки готовили в виде твердого порошка, запечатанного в идентичные индивидуальные пакетики, содержащие 3 г материала. Содержимое каждого пакетика смешивалось с 10 мл воды, грудного молока или детской смеси

(в зависимости от выбора вида кормления родителями) и принималось в виде суспензии. Перед исследованием стабильность и биологическая активность пробиотической смеси в воде, грудном молоке и детской смеси были подтверждены определением pH и КОЕ после суспензирования продукта. В течение исследования пригодность пробиотического продукта проверяли каждые 6 месяцев. Использовалась блочная рандомизация, размер блока – 10. Планировались обследования детей в возрасте 3 месяцев, 1 года и 2 лет. После рождения ребенка родители получали как минимум один номер телефона для проверки комплаенса. От родителей получали письменное соглашение. Исследование было одобрено Медицинским этическим комитетом Университетского Медицинского Центра в Утрехте (Нидерланды).

### **Изменения клинических параметров**

Родителей просили заполнять дневник состояния здоровья их детей, в который еженедельно надо было вносить записи о наличии или отсутствии экземы, инфекций и жалоб, связанных с атопией, посещениях семейного врача, особенностях кормления, включая побочные эффекты или сложности с кормлением, использовании медицинских препаратов и состоянии иммунизации. Кроме того, по достижении детьми 3-, 12- и 24-месячного возраста для оценки исследуемых симптомов, указывающих на пищевую аллергию, экзему, астму и аллергический ринит, использовали адаптированную версию «Вопросника Британского медицинского исследовательского сообщества» [14, 15] и «Голландскую версию вопросника европейского общества респираторного здоровья» [16]. Также родителей опрашивали на предмет комплаенса и наличие проблем с ежедневным использованием исследуемого продукта.

Экзема констатировалась как заболевание на основании жалоб, зафиксированных в дневниках родителей, и подтверждалась семейным врачом или терапевтом-консультантом. Определялась она как неинфекционный дерматит с типичными характеристиками (покраснение, сухость, отечность, мокнутие и зуд) и локализацией [17]. Атопическая экзема определялась как экзема и сенсибилизация, то есть как наличие  $> 0,35$  МЕ/мл аллерген-специфических антител IgE или положительных внутрикожных проб.

Полное физикальное обследование проводилось при каждом посещении. Наличие и тяжесть экземы оценивались по основной клинической шкале симптомов (BCSS) [18] и SCORAD (оценка атопического дерматита) [19]. Внутрикожные пробы проводились в 24 месяца. Для

положительного контроля использовался гистамина дигидрохлорид (10 мг/мл), растворитель (глицерин) – для отрицательного контроля. Внутрикожные пробы проводились с экстрактами аллергенов яичного белка, коровьего молока, арахиса, лесных орехов, перхоти котов, собак, клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*), березы и травы (ALK-Abello, Nieuwegein, the Netherlands). Положительным считался диаметр папулы  $\geq 3$  мм через 15 мин.

### **Определение общего IgE и специфических IgE в сыворотке крови**

Образцы крови брали при каждом посещении для определения общего IgE, пищевой панели (FP5, состоящего из яичного белка, коровьего молока, трески, пшеницы, арахиса и сои), AlaTOP (мультиаллергенного скринингового теста, содержащего несколько ингаляционных аллергенов) и специфических IgE для яичного белка, коровьего молока, арахиса, клещей домашней пыли и перхоти эпителия котов на IMMULITE 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA). По специфическим тестам IgE и FP5 положительный результат определялся концентрацией  $\geq 0,35$  МЕ/мл. Для AlaTOP результат считался положительным при концентрации  $\geq 1$  МЕ/мл.

### **Молекулярный анализ фекальной микрофлоры**

Образцы испражнений собирали согласно предписанной инструкции: 4 образца стула с рождения в течение первых 4 недель жизни, начиная с первого стула новорожденного, с недельным интервалом между каждым образцом и 1 образец в 3 месяца. Затем образцы собирались в 12 месяцев и через 1 и 2 недели после окончания исследования.

*Профиль и характеристика микробиоценозов.* Качественный анализ проводился лабораторией Dr. van Haeringen (Wageningen, the Netherlands).

*ДНК для количественного ПЦР и анализа денатурированного ДНК* экстрагировалась из 200 мг фекальных образцов, полученных из 8 произвольно отобранных в группе в 7 разных отрезках времени, с использованием набора FAST DNA SPIN (Q-biogene, Carlsbad, CA, USA). ДНК отмывали в 100 мл автоклавированной воды и сохраняли при 20°С.

*Количественная ПЦР.* Количество *L.co.lactis* и бифидобактерий определяли в реакциях 25 мл с праймерами *L.co.lactis* F и *L.co.lactis* R [20] и *Bif-*recA*-F* и *Bif-*recA*-R* [21] соответственно, оба нацеленные на специфический фрагмент единственной копии гена (*recA*). Поскольку *recA* бывает только один в бактериальном геноме, количество копий гена эквивалентно количеству клеток.



*Бифидобактериеспецифическая ПЦР-амплификация и градиент денатурации при электрофорезе в геле.* ДНК, выделенная из детских фекалий на 2-й, 3-й и 12-й неделе жизни, применялась как шаблон для проведения бифидобактерие-геноспецифической ПЦР с использованием 16S рРНК-праймеров генов-мишеней, Bif164-f и Bif662-GC-r [22]. Анализ денатурирующего градиента электрофореза в геле (ДГЭГ) ПЦР-ампликонов проводился, как описано выше [22], с использованием системы DCode (Bio-Rad).

## **Анализ цитокинов**

Образцы крови у детей брали в возрасте 3 месяцев. Кровь разводили в соотношении 1:10 с RPMI 1640, содержащим L-глутамин (2 ммоль) и пенициллин (100 Е/мл) / стрептомицин (100 мг/мл) (все с Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, USA). Клетки культивировали только в среде или стимулировали комбинацией анти- CD2 моноклональных антител (mAb) (CLB-T11.2/1 и CLB-T11.1/1, 1 мг/мл) и анти-CD28 mAb (CLB-CD28/1, 4 µg/ml) (оба получены от Sanquin, Amsterdam, the Netherlands) или фитогемаггулинина (РНА; Murex Biotech Ltd, Kent, UK) в окончательной концентрации 25 мг/мл. Цельные культуры собирали через 48 и 72 часа. Цитокины определяли при помощи анализа (Luminex) [23].

## **Статистический анализ**

Цитокиновые данные сравнивали путем логарифмической трансформации и анализировали независимыми совокупностями с помощью t-теста для определения различий между группами. Данные количественного ПЦР кишечной микрофлоры анализировали после ANOVA/повторных измерений с Bonferroni post при помощи коррекционного hoc-теста для множественных сравнений. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Все расчеты проводили в SPSS 14.0 для Windows (Chicago, IL, USA).

## **Результаты**

### **Исходные характеристики участников**

Исследованием было охвачено 156 детей, из которых 102 прошли 3-месячное наблюдение. Из 156 детей 98 обследовали в 12 и 24 месяца (рис. 1), 33 были исключены в ходе исследования из-за выявленных критериев исключения (см. выше). Участие было прекращено по

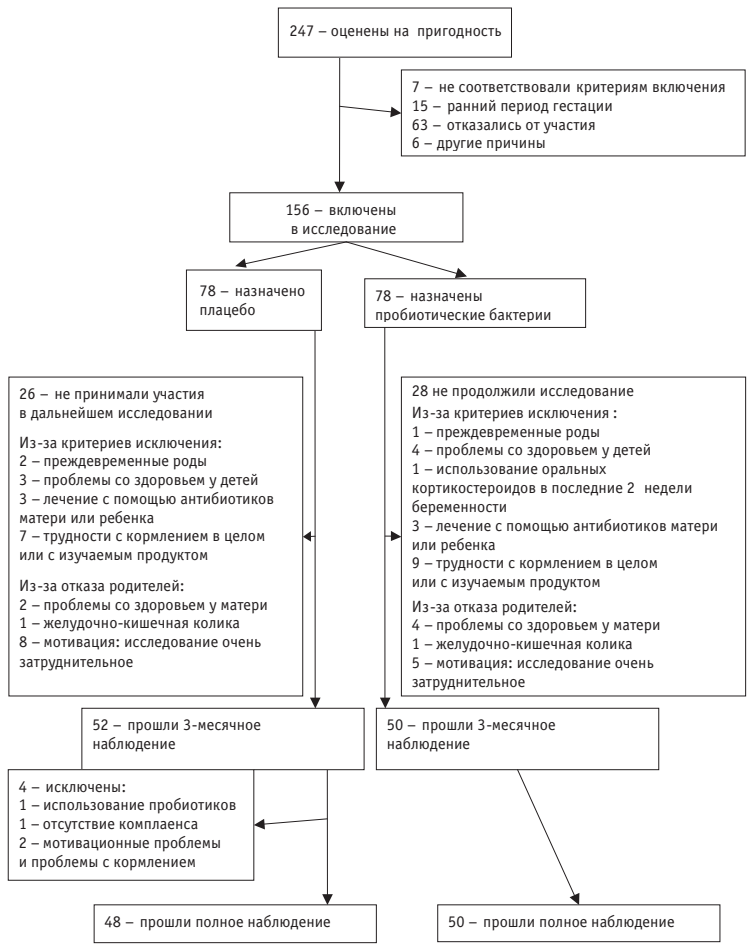


Рисунок 1. Скрининг, включение и результаты

просьбе родителей в 23 случаях (см. рис. 1). Частота и причины исключения из исследования были похожи в обеих группах (см. рис. 1).

## Частота экземы и сенсibilизации

Признаки экземы отмечались родителями в еженедельных дневниках в первые 3 месяца жизни у 15/52 (29%) детей в группе, получавшей плацебо, и у 6/50 (12%) детей в исследуемой группе, вероятностное отношение – 0,322 (95% CI 0,108 – 0,960),  $p = 0,035$  (рис. 2-А). Не все родители консультировались с семейным врачом по поводу экземы у их детей. У 11/52 (21%) детей в группе, получавшей плацебо, и у 3/50 (6%) детей в исследуемой группе экзема была диагностирована терапевтом-консультантом, вероятностное отношение – 0,217 (95% CI 0,053 – 0,891),  $p = 0,021$  (см. рис. 2-А). Частота экземы возрастала на протяжении второй половины первого года жизни. В возрасте 3–12 месяцев и 12–24 месяца она была схожей в обеих группах. Суммарная частота отмеченной родителями экземы в 1 и 2 года составляла 23/50 (в исследуемой группе) против 30/48 (в группе, получавшей плацебо) и 27 (исследуемая) против 34 (плацебо) соответственно (рис. 2-В). В 3 месяца снижение риска составляло 58% и далее он уменьшался: до 26% и 22% в 1 год (вероятностное отношение – 0,495 (95% CI 0,224 – 1,105),  $p = 0,086$ ) и 2 года (вероятностное отношение – 0,518 (95% CI 0,227 – 1,180),  $p = 0,117$ ) соответственно.

Для определения клинической значимости наблюдаемых эффектов на развитие экземы было подсчитано количество случаев, в которых требовалось лечение – 5,9 в возрасте 3 и 12 месяцев и 6,7 в возрасте 2 лет. Тяжесть экземы была схожей в обеих группах – легкая или средняя степень в большинстве случаев: среднее ( $\pm$  стандартное) отклонение по шкале SCORAD в 3 месяца составляло 21 ( $\pm 10,5$ ) против 20,4 ( $\pm 10,9$ ), в 1 год – 19,6 ( $\pm 8,5$ ) против 15,8 ( $\pm 6,2$ ) ( $p = 0,289$ ) и в 2 года 18,7 ( $\pm 14,4$ ) против 26 ( $\pm 13,8$ ) ( $p = 0,27$ ) – соответственно для плацебо и исследуемой группы. В течение двухлетнего периода наблюдения 8/48 (17%) из группы плацебо против 10/50 (20%) ( $p = 0,876$  по тесту  $\chi^2$ ) из исследуемой группы страдали от экземы и были сенсibilизированы.

Диагноз бронхиальной астмы и аллергического ринита установить в этом возрасте сложно, но никакой разницы не наблюдалось в таких респираторных симптомах, как одышка, кашель и ринит. Общие IgE определяли у 89%, 94% и 92% охваченных исследованием детей в возрасте 3, 12 и 24 месяцев соответственно. Не наблюдалось разницы ни в среднем общем IgE между группами в разном возрасте, ни в количестве участников с повышенным общим IgE в разном возрасте (табл. 2). В исследуемой группе была отмечена тенденция к более частой сенсibil-

Трёхмесячных детей  
с экземой, %

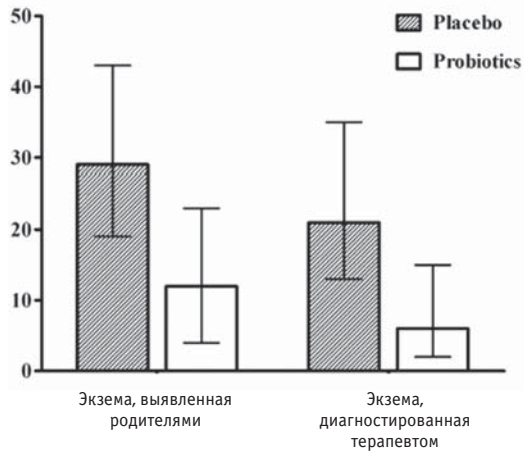


Рисунок 2-А. Превентивное влияние приема пробиотиков на экзему в 3-месячном возрасте. Детей с поражениями – 95% CI. Одновариантный статистический анализ проводили с использованием  $\chi^2$ , мультивариантный – посредством множественного логистического регрессионного анализа, \* $p < 0,05$

Суммарная частота  
в абсолютном  
количестве

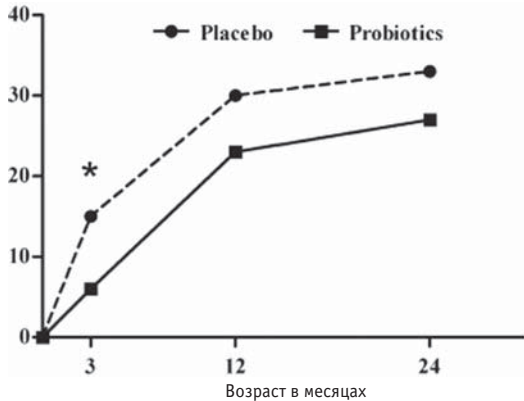


Рисунок 2-В. Суммарная частота в абсолютном количестве случаев выявленной родителями экземы в течение первых 2 лет жизни ребенка

билизации, особенно к пищевым аллергенам, по сравнению с группой плацебо в возрасте 2 лет и на протяжении всего периода исследования (табл. 2). Однако это не привело к повышению риска развития пищевой аллергии в группе, которая получала пробиотики.

**Таблица 2. Сенсibilизация: общие IgE, аллерген-специфические IgE и реакции на внутрикожные тесты**

	Пробиотик	Плацебо	p
<b>Общие IgE (ЕД/мл)*</b>			
3 месяца	4,4 ± 1,3	3,8 ± 0,8	0,665
12 месяцев	18,5 ± 4,5	22,2 ± 4,2	0,545
24 месяцев	35,1 ± 7,7	54,6 ± 13,1	0,210
<b>Один или больше sIgE &gt; 0,35 ЕД/мл</b>			
3 месяца	3/43 (6,9%)	1/51 (2%)	0,230
12 месяцев	9/47 (19,1%)	4/45 (8,9%)	0,158
Пищевые аллергены	8/47	4/45	0,247
Ингаляционные аллергены	1/47	1/45	0,975
24 месяца	9/44 (20%)	4/46 (9%)	0,113
Пищевые аллергены	8/44 (18%)	3/46 (6,5%)	0,091
Ингаляционные аллергены	2/44 (5%)	3/46 (7%)	0,66
Положительные внутрикожные пробы в 24 месяцев	4/46 (9%)	4/47 (8,5%)	0,975
Пищевые аллергены	2/46 (4%)	3/47 (6%)	0,66
Ингаляционные аллергены	3/46 (7%)	1/47 (6%)	0,29
<b>Сенсibilизация**</b>			
24 месяца	10/50 (20%)	7/48 (14,6%)	0,451
Постоянно (0–24 месяцев)	17/50 (34%)	9/48 (18,8%)	0,087
Постоянно для пищевых аллергенов (0–24 месяца)	15/50 (30%)	7/48 (15%)	0,067

Примечания:

\* среднее ± стандартная ошибка среднего;

\*\* положительные внутрикожные пробы и/или sIgE > 0,35 ЕД/мл.

## Состав желудочно-кишечной микрофлоры

В произвольно отобранных фекальных образцах 38/48 у детей из группы, получавшей плацебо, и 35/50 из исследуемой группы оценивали профиль и характеристику микробиоценоза, что представляло

собой качественный первичный анализ, базирующийся на определении длины полиморфизма терминальных фрагментов рестрикции. Участники, получавшие пробиотики, значительно чаще были колонизированы большим количеством *Lc.lactis* по сравнению с группой, получавшей плацебо, в течение первых 3 месяцев жизни. В 3 месяца все дети, получавшие пробиотики, и 85% детей из группы, получавшей плацебо, были колонизированы бифидобактериями. После этого для подтверждения и количественной оценки полученных данных число *Lc.lactis* и *Bifidobacterium* spp. было определено при помощи количественной ПЦР фекальных образцов 8 произвольно отобранных участников в обеих группах. *Lc.lactis* была представлена во всех фекальных образцах исследуемой группы и только в 2/8 – в группе плацебо. Количество *Lc.lactis* было значительно больше в исследуемой группе (рис. 3-А). *Bifidobacterium* spp. были представлены у всех участников в большом количестве (рис. 3-В). Для изучения качественных различий в составе *Bifidobacterium* spp. фекальные образцы проанализировали с помощью ДГЭГ. *B.bifidum* были представлены во всех проанализированных образцах исследуемой группы (8/8) и только у половины из группы, получавшей плацебо (4/8).

### **Продукция цитокинов в цельных культурах клеток в возрасте 3 месяцев**

В контрольной группе (46/48 участников) и исследуемой (43/50) были изучены цельные культуры клеток и измерен уровень цитокинов через 48 и 72 часа (рис. 5). Несмотря на большие индивидуальные различия, уровень ИЛ-5 в культуре клеток, стимулированных анти CD2/CD28 mAbs, в исследуемой группе через 72 ч значительно снизился ( $p = 0,04$ ) (рис. 5-В). В группе, получавшей плацебо, средние  $\pm$  стандартная ошибка среднего уровня ИЛ-5 составляли (145,7  $\pm$  49,2) пг/мл против (72,2  $\pm$  21,8) пг/мл в группе, получавшей пробиотики. Относительно ИЛ-13 наблюдалась тенденция к снижению продуцирования в исследуемой группе через 48 и 72 ч в клеточных культурах, стимулированных анти CD2 + CD28 mAbs, – (169,7  $\pm$  63,9) пг/мл (плацебо), против (79,7  $\pm$  22,8) пг/мл (в группе наблюдения), соответственно ( $p = 0,08$ ), и (442,1  $\pm$  100,4) пг/мл против (299,2  $\pm$  84,7) пг/мл, плацебо и исследуемая группа, соответственно ( $p = 0,06$ ) (рис. 5-А, 5-В).

При анализе по подгруппам средние показатели образования ИЛ-5 и ИЛ-13 были максимальными у детей из группы, получавшей плацебо, у которых развилась экзема в первые 3 мес жизни. В группе, полу-

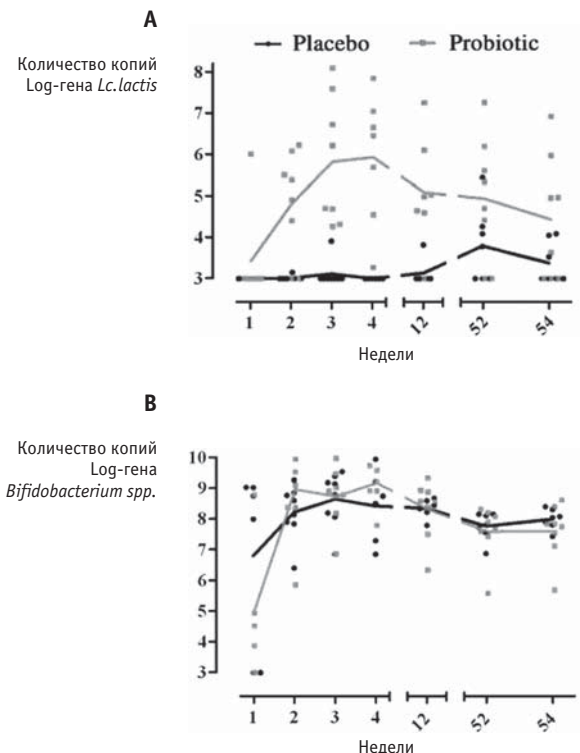


Рисунок 3. Количественная ПЦР в реальном времени *Lc.lactis* (A) и *Bifidobacterium spp.* (B). Количественная ПЦР в образцах фекалий 8 произвольно отобранных участников для группы, получавшей плацебо, и исследуемой группы на 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 12-й, 52-й (за день до окончания приема) и 54-й (2 недели после окончания приема) неделях с использованием гена *recA* в качестве мишени. Результаты представлены как количество копий Log-гена на 1 грамм фекалий. Каждый символ представляет данные отдельного участника. Статистический анализ проводили посредством двурядного измерения ANOVA. Количество *Lc.lactis* было значительным ( $p < 0,001$ ) в группе, получавшей пробиотики в течение первого года жизни. Тесты *Wolfe* указывают на существенную разницу в показателях на 2-й неделе ( $p < 0,01$ ), 3-й и 4-й неделях ( $p < 0,001$ ) и 12-й неделе ( $p < 0,05$ ).

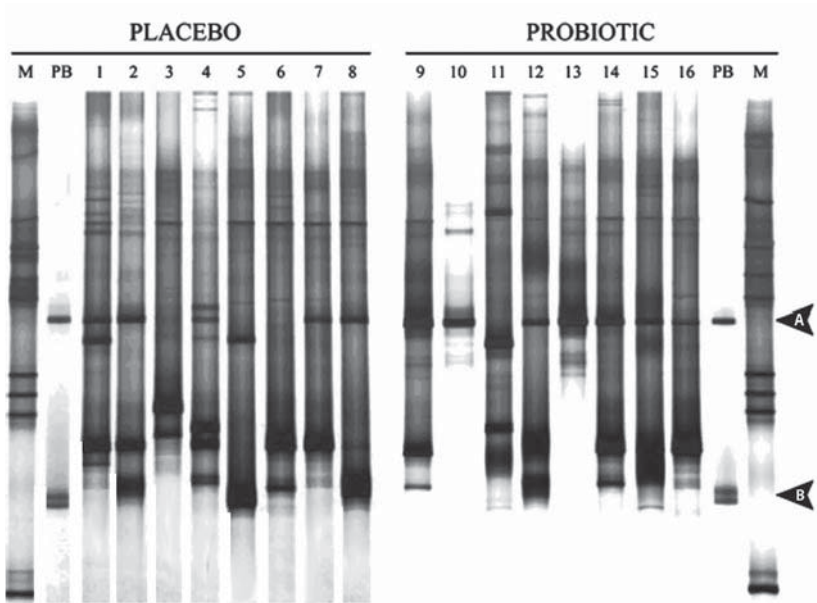


Рисунок 4. Градиент денатурации электрофореза в геле ПЦР-амплифицированных бифидобактерий фрагментами 16S рРНК гена 8, произвольно отобранных участников из группы плацебо (номера 1–8) и исследуемой группы (9–16) после 3 недель приема. Полученная мобильность продуктов ПЦР была сопоставима с профилем пробиотической смеси Ecologic® Panda, полученным при подобной установке праймера (линии, помеченные PB).

Фрагмент А: *Bifidobacterium bifidum*; фрагмент В: *Bifidobacterium lactis*.

чавшей пробиотики, средние показатели IL-5 и IL-13 не отличались у участников, у которых развилась или не развилась экзема в первые 3 месяца жизни, но были в целом ниже по сравнению с участниками из группы, получавшей плацебо, у которых не развилась экзема. Не было выявлено разницы и в продуцировании *in vitro* IL-10 в колониях, стимулированных CD2/CD28 (см. рис. 5-А, 5-В), и в культурах, стимулированных фитогемаглютинином. Пролиферативный ответ лимфоцитов *in vitro* на стимуляцию CD2/CD28 и фитогемаглютинином в группах не отличался.

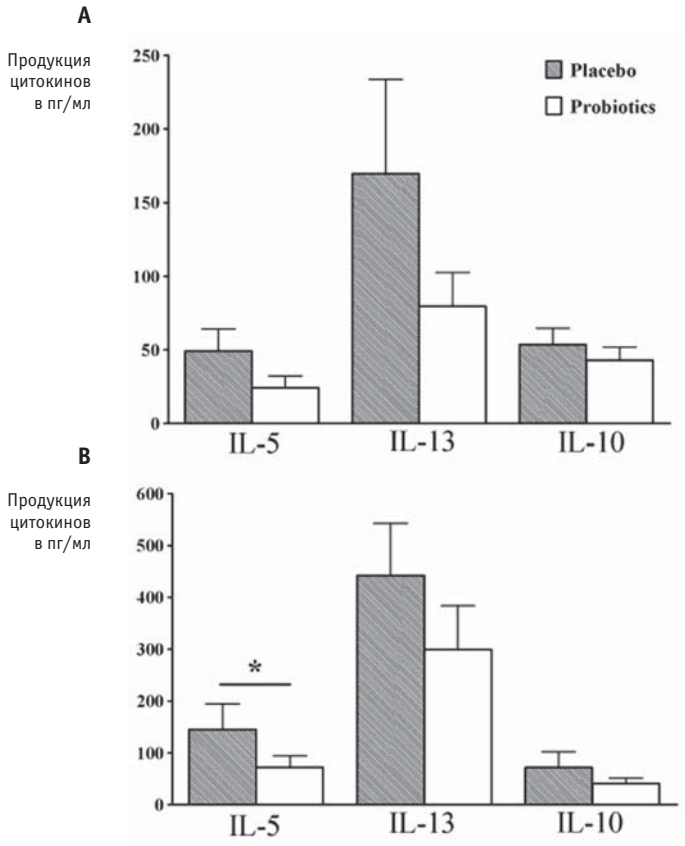


## Дискуссія

Перинатальним назначением Ecologic® Panda мы стремились повлиять на раннюю колонизацию пробиотическими бактериями для обеспечения иммунорегуляторных сигналов, что должно привести к первичной профилактике таких аллергических заболеваний, как экзема. В этом исследовании мы показали, что отобранные штаммы пробиотических бактерий предотвращают развитие экземы у детей из группы высокого риска в первые 2 года жизни. Дети, получавшие пробиотические бактерии, чаще были колонизированы большим количеством *Lc.lactis*, снижение вероятности экземы в первые 3 месяца жизни сопровождалось снижением продуцирования *in vitro* ИЛ-5 и снижением уровня ИЛ-13.

На данное время опубликованы результаты 5 клинических исследований по первичной профилактике аллергических заболеваний посредством перинатального назначения пробиотических бактерий, и эти результаты противоречивы [5–9]. Два исследования показали превентивный эффект добавления пробиотиков на развитие экземы в возрасте 2 лет со снижением относительного риска на 50% [9] и 26% [5]. По результатам третьего исследования, выявленная суммарная частота экземы была похожей в исследуемой группе и у детей, получавших плацебо, атопическая экзема наблюдалась реже в исследуемой группе [8]. В двух исследованиях добавление пробиотических бактерий не привело к снижению риска возникновения атопического дерматита [6, 7]. Основная причина противоречивых клинических результатов может быть связана с использованием разных пробиотических штаммов или препаратов. В отличие от большинства других исследователей, мы старались разработать прицельную комбинацию пробиотических бактерий [12, 13].

Наше исследование показывает, что целебный эффект пробиотических бактерий создается на протяжении первых 3 месяцев жизни. Мы наблюдали снижение относительного риска выявленной родителями экземы в 3-месячном возрасте ребенка на 58%. Этот эффект поддерживался до 2 лет, хотя относительный риск снижался с возрастом. В возрасте 2 лет мы фиксировали у детей снижение относительного риска, подобное описанному Kukkonen и соавторами. [5]. У детей из категории высокого риска ранние признаки экземы могут развиваться в первые 3 месяца жизни, но наибольшая частота наблюдается во втором полугодии жизни [24]. У детей старше 3 месяцев схожая частота наблюдалась в обеих группах. Однако с точки



**Рисунок 5.** Продукция цитокинов в цельных культурах клеток в 3 месяца. Цельные культуры клеток оставались нестимулированными или стимулировались anti CD2/anti CD28 моноклональными антителами или фитогемагглютинином. Супернатанты собирали через 48 и 72 ч и измеряли продукцию цитокинов посредством множественной оценки (Luminex).

A – Anti CD2/CD28 48 ч; B – Anti CD2/CD28 72 ч.

Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего.  
 $p < 0,05$

зрения клинических перспектив очень ценным является уменьшение тяжести экземы в первый год жизни путем пренатального назначения пробиотических бактерий матерям.

Пробиотические бактерии назначали в течение последних 6 недель беременности матерям, поскольку это могло привести к временным изменениям в составе материнской кишечной микрофлоры и в результате влиять на раннюю колонизацию у их детей. Вагинальная и кишечная микрофлора матери является первым колонизатором кишечника новорожденного [25]. При этом, очевидно, меняется иммунный ответ плода. В соответствии с предыдущими исследованиями [6], отслеживается тенденция к большей сенсibilизации детей, получавших пробиотики, к пищевым аллергенам, особенно куриного яйца, по сравнению с группой, получавшей плацебо, хотя это не приводит к учащению случаев развития пищевой аллергии [28, 29]. Было выявлено, что экзема, преваляровавшая в группе, которая получала плацебо, является также предиктором развития сенсibilизации [30].

Не наблюдалось разницы в развитии респираторных симптомов, указывающих на бронхиальную астму или аллергический ринит, хотя их сложно диагностировать в этом возрасте. Поскольку дети, охваченные исследованием, были из группы высокого риска, у которых позднее могут развиваться аллергические или атопические проявления (не только экзема), то все они будут обследованы в возрасте 5–6 лет.

В нескольких исследованиях изучалось влияние пробиотиков на кишечную микрофлору детей. В нашем исследовании выявлено, что назначение смеси пробиотиков приводит к более частой и более продуктивной колонизации *Lc.lactis* и *B.bifidum*. Наличие *Lc.lactis* у меньшего количества детей из группы, получавшей плацебо, может быть объяснено тем, что у 30% лактирующих женщин этот микроорганизм есть в грудном молоке [31] и большинство детей, включенных в исследование, находилось на грудном вскармливании. Видимое снижение среднего уровня носительства *Lc.lactis* в 52 недели может быть вызвано заселением кишечными анаэробными микроорганизмами, которые доминируют в фекальных образцах. Перинатальное назначение пробиотических бактерий не приводит к повышению носительства и общего количества бифидобактерий в кишечной микрофлоре.

Результаты исследования наводят на мысль, что первичное предотвращение экземы перинатальным назначением пробиотических бактерий действительно касается изменений ранней колонизации кишечной микрофлоры, что может приводить к изменениям развития и до-

зрелания детской иммунной системы. Предполагается изменение иммунного ответа путем взаимодействия с кишечными дендритными клетками с последующим влиянием на дифференциацию Т-клеток и индукцию регуляторных Т-клеток [34]. Более того, распознавание бактерий-комменсалов Toll-like-рецепторами кишечных эпителиальных клеток и клеток слизистой иммунной системы необходимо для кишечного (иммунного) гомеостаза [35, 36]. Сигнализация пробиотиками через Toll-like-рецепторы может способствовать поддержанию слизистого и кишечного гомеостаза и, таким образом, предотвращению экземы.

В нашем случае рандомизация была успешной, то есть группы исследуемая и плацебо были идентичны в отношении потенциальных факторов риска.

Это исследование демонстрирует превентивное влияние раннего назначения селективных пробиотических бактерий на частоту возникновения экземы у детей из категории высокого риска. Этот превентивный эффект создается на протяжении первых 3 месяцев жизни вместе со значительными изменениями кишечной микрофлоры и снижением продуцирования IL-5.

## **Благодарность**

Мы благодарим родителей и их детей за участие в исследовании. Благодарим Nathalie van Uden за техническую помощь, а Paul Westers, Center for Biostatistics, University of Utrecht, the Netherlands – за помощь со статистическим анализом.

## **Заявление о спонсорстве**

Это исследование финансировалось Wilhelmina Childrens Hospital. Особая комбинация пробиотиков, являющаяся предметом исследования, описанного в этой статье, произведена и поставляется Winclove Bio Industries B.V., Amsterdam, the Netherlands.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Strachan D. P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*, 1989; 299: 1259–1260.
2. Bjorksten B., Sepp E., Julge K., Voor T., Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 108: 516–520.
3. Penders J., Thijs C., Van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA birth cohort study. *Gut*, 2007; 56: 661–667.

4. Sudo N., Sawamura S., Tanaka K., Aiba Y., Kubo C., Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol*, 1997; 159: 1739–1745.
5. Kukkonen K., Savilahti E., Haahtela T., Juntunen-Backman K., Korpela R., Poussa T. et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 119: 192–198.
6. Taylor A. L., Dunstan J. A., Prescott S. L. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 119: 184–191.
7. Kopp M. V., Hennemuth I., Heinzmann A., Urbanek R. Randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics*, 2008; 121: e850–e856.
8. Abrahamsson T. R., Jakobsson T., Bottcher M. F., Fredrikson M., Jenmalm M. C., Bjorksten B. et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 119: 1174–1180.
9. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P., Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001; 357: 1076–1079.
10. Van Santvoort H. C., Besselink M. G., Timmerman H. M., Van Minnen L. P., Akkermans L. M., Gooszen H. G. Probiotics in surgery. *Surgery*, 2008; 143: 1–7.
11. Timmerman H. M., Niers L. E., Ridwan B. U., Koning C. J., Mulder L., Akkermans L. M. et al. Design of a multispecies probiotic mixture to prevent infectious complications in critically ill patients. *Clin Nutr*, 2007; 26: 450–459.
12. Niers L. E., Timmerman H. M., Rijkers G. T., Van Bleek G. M., Van Uden N. O., Knol E. F. et al. Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which down-regulate T helper type 2 cytokines. *Clin Exp Allergy*, 2005; 35: 1481–1489.
13. Niers L. E., Hoekstra M. O., Timmerman H. M., van Uden N. O., De Graaf P. M., Smits H. H. et al. Selection of probiotic bacteria for prevention of allergic diseases: immunomodulation of neonatal dendritic cells. *Clin Exp Immunol*, 2007; 149: 344–352.
14. Van der Leij R., Orie N. G. The MRCECCS questionnaire on respiratory symptoms (use in epidemiology). *Scand J. Respir Dis*, 1972; 53: 218–226.
15. Sprikkelman A. B., Heymans H. S., Van Aalderen W. M. Development of allergic disorders in children with cow's milk protein allergy or intolerance in infancy. *Clin Exp Allergy*, 2000; 30: 1358–1363.
16. Brunekreef B., Groot B., Rijcken B., Hoek G., Steenbekkers A., de B. A. Reproducibility of childhood respiratory symptom questions. *Eur Respir J*, 1992; 5: 930–935.
17. Hanifin J. M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 1980; 92 (suppl 144): 44–47.
18. A. B., Tupker R. A., Burgerhof H., Schouten J. P., Brand P. L., Heymans H. S. et al. Severity scoring of atopic dermatitis: a comparison of three scoring systems. *Allergy*, 1997; 52: 944–949.
19. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus report of the European Task Force on atopic dermatitis. *Dermatology*, 1993; 186: 23–31.
20. Stevenson D. M., Muck R. E., Shinnors K. J., Weimer P. J. Use of real time PCR to determine population profiles of individual species of lactic acid bacteria in alfalfa silage and stored corn stover. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006; 71: 329–338.
21. Masco L., Vanhoutte T., Temmerman R., Swings J., Huys G. Evaluation of realtime PCR targeting the 16S rRNA and recA genes for the enumeration of bifidobacteria in probiotic products. *Int J Food Microbiol*, 2007; 113: 351–357.

22. Satokari R. M., Vaughan E. E., Akkermans A. D., Saarela M., De Vos W. M. Bifidobacterial diversity in human feces detected by genus-specific PCR and denaturing gradient gel electrophoresis. *Appl Environ Microbiol*, 2001; 67: 504–513.
23. De Jager W., Te Velde H., Prakken B. J., Kuis W., Rijkers G. T. Simultaneous detection of 15 human cytokines in a single sample of stimulated peripheral blood mononuclear cells. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003; 10: 133–139.
24. Halkjaer L. B., Loland L., Buchvald F. F., Agner T., Skov L., Strand M. et al. Development of atopic dermatitis during the first 3 years of life: the Copenhagen prospective study on asthma in childhood cohort study in high-risk children. *Arch Dermatol*, 2006; 142: 561–566.
25. Palmer C., Bik E. M., DiGiulio D. B., Relman D. A., Brown P. O. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biol*, 2007; 5: e177.
26. Kopp M. V., Goldstein M., Dietschek A., Sofke J., Heinzmann A., Urbanek R. *Lactobacillus GG* has in vitro effects on enhanced interleukin-10 and interferon-gamma release of mononuclear cells but no in vivo effects in supplemented mothers and their neonates. *Clin Exp Allergy*, 2008; 38: 602–610.
27. Prescott S. L., Wickens K., Westcott L., Jung W., Currie H., Black P. N. et al. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* or *Bifidobacterium lactis* probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobulin A detection. *Clin Exp Allergy*, 2008; 38: 106–1614.
28. Kulig M., Bergmann R., Klettke U., Wahn V., Tacke U., Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 103: 1173–1179.
29. Sherrill D., Stein R., Kurzius-Spencer M., Martinez F. On early sensitization to allergens and development of respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy*, 1999; 29: 905–911.
30. Almqvist C., Li Q., Britton W. J., Kemp A. S., Xuan W., Tovey E. R. et al. Early predictors for developing allergic disease and asthma: examining separate steps in the “allergic march”. *Clin Exp Allergy*, 2007; 37: 1296–1302.
31. Beasley S. S., Saris P. E. Nisin-producing *Lactococcus lactis* strains isolated from human milk. *Appl Environ Microbiol*, 2004; 70: 5051–5053.
32. Gueimonde M., Kalliomaki M., Isolauri E., Salminen S. Probiotic Intervention in Neonates-Will Permanent Colonization Ensure? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006; 42: 604–606.
33. Rinne M., Kalliomaki M., Salminen S., Isolauri E. Probiotic intervention in the first months of life: short-term effects on gastrointestinal symptoms and longterm effects on gut microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006; 43: 200–205.
34. Smits H. H., Engering A., Van der Kleij D., De Jong E. C., Schipper K., Van Capel T. M. et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 115: 1260–1267.
35. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol*, 2008; 8: 411–420.
36. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F., Edberg S., Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 2004; 118: 229–241.

## **Лікування новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією за методом краніоцеребральної гіпотермії**

У розвинутих країнах асфіксію фіксують, у середньому, в 3–5 немовлят із 1000 народжених живими. Серед них частота середнього та тяжкого ступеня перинатального гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи (ЦНС) становить 0,5–1,0 на 1000 живих новонароджених [16]. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) є однією із складних причин летальності новонароджених і становить у різних країнах від 10 до 60% [43]. Серед новонароджених, які залишаються живими, у 25% зберігаються віддалені неврологічні залишкові явища [43].

На сьогоднішній день відсутнє специфічне медикаментозне лікування з підтвердженою ефективністю, яке попереджало б ураження головного мозку при ГІЕ та знижувало ступінь його тяжкості. Але у цьому напрямку ведуться дуже цікаві дослідження, результати яких свідчать, зокрема, про те, що застосування блокаторів кальцієвих каналів – неуспішні (G. Simbruner. Семінар з неонатології, Зальцбург, 2002 рік); щодо застосування антикольвулсантів проведено сім рандомізованих досліджень. Ні одне з досліджень не продемонструвало переконливого зниження ризику летальності або тяжких наслідків у нервово-психічному розвитку. Метааналізом, що об'єднував 5 досліджень, не доведено зниження ризику смерті, тяжких наслідків у нервово-психічному розвитку, або ж цих двох показників у комплексі. Сучасну протисудомну терапію безпосередньо після перенесеної доношеними немовлятами асфіксії не можна рекомендувати як стандартну клінічну практику, за винятком лікування пролонгованих або частих судом [15].

При застосуванні рекомбінатного еритропоєтину результати досліджень показали, що цей препарат є безпечним і покращує невро-

логічний прогноз у віці 18 місяців у пацієнтів з ГІЕ середнього ступеня [33].

Що стосується застосування аллопуринолу у лікуванні новонароджених з тяжкою асфіксією, то наявних даних недостатньо, щоб визначити, чи суттєво впливає цей препарат на покращення стану новонароджених з ГІЕ [8].

Інфузія сульфату магnezії після народження є безпечною і може покращити короткотривалий прогноз у немовлят з тяжкою асфіксією [26].

На сьогоднішній день єдиним методом лікування, який позитивно впливає на виживання та неврологічний прогноз у дітей з ГІЕ, є гіпотермія.

Рядом досліджень доведено ефективність комбінованої терапії: фенobarбітал та охолодження [31], застосування ксенону та охолодження немовлят, народжених з асфіксією [5]. Певні надії покладаються на поєднання медикаментозної терапії, зокрема, застосування магnezії, еритропоєтину та ксенону, з лікувальною гіпотермією. Однак доказова база поки що відсутня.

В нещодавніх клінічних та експериментальних дослідженнях було продемонстровано розрушення нейронів головного мозку, яке складається з двох фаз: первинної та вторинної енергетичної недостатності клітини [20]. Йдеться про так званий тотальний інсульт головного мозку. Головними патогенетичними аспектами ураження ЦНС є механізми нейротоксичного каскаду, який виникає під час оксигенації та реоксигенації. Парадоксально те, що, власне, первинна реанімація новонароджених з тяжкою асфіксією спричиняє патологічні процеси реоксигенації та реперфузії з подальшим розвитком вторинної енергетичної недостатності нервових клітин. Розвиваються некроз та апоптоз нервових клітин. Вирішальну роль відіграє час дії пошкоджуючого агента. Апоптоз клітини – це «клітинний суїцид» з незворотними наслідками. У розвитку вторинної енергетичної недостатності нервової клітини, яка виконує згубну дію, переважають такі фактори, як мітохондріальна дисфункція клітини, запуск чинників апоптозу клітини – медіаторів запалення. Мітохондріальна дисфункція клітини є критичним моментом у розвитку ураження головного мозку після тяжкої асфіксії. [35]. Окрім того, небезпечним у розвитку патогенезу перинатального гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у новонароджених з тяжкою асфіксією в пологах є фактор активації тромбоцитів (PAF) [4]. З моменту виникнення первинної енергетичної недостатності до розвитку вторинної



енергетичної недостатності нервової клітини минає 6 годин – так зване «терапевтичне вікно». Вважається, що гіпотермія не дасть бажаного ефекту, якщо її розпочати пізніше цього терміну, тоді як в перші 6 годин після народження вона може бути нейропротективною стратегією [34].

Перші спроби терапевтичної гіпотермії новонароджених з асфіксією було здійснено ще в 60-ті роки ХХ століття [32, 12, 10]. Охолодження новонароджених з таким діагнозом за допомогою гумових пакетів з льодом, які розміщувались навколо голови дитини, в СРСР проводилось лікарем Копчевим у 1970–1980 роках. Пізніше цей метод широко використовувався, але дослідження не було рандомізованим, а детальні результати не публікувалися [30]. Зацікавлення ним зросло у 90-ті роки минулого століття, і широко проводились дослідження на тваринах, зокрема на вівцях, яких у 1990 році дослідником Gunn було використано для створення моделі церебральної ішемії [20].

Ця методика спрямована на послаблення церебрального метаболізму, стабілізацію гематоенцефалічного бар'єру, попередження розвитку судом, послаблення апоптозу [3]. Описано багато ефектів краніоцеребральної гіпотермії, але найважливіше те, що гіпотермія може призупинити запрограмований апоптоз клітини і посприяти виживанню дитини.

Зокрема, за результатами досліджень, що проводились на новонароджених поросятах, було сформовано модель гіпоксії та відпрацьовано методику гіпотермії, при цьому (при автопсії) було зафіксовано значне зменшення кількості апоптозних клітин та зовсім не виявлено некротичних змін [13]. Гіпотермія захищає нейрони завдяки послабленню інтенсивності церебрального метаболізму. Це дуже складний механізм досягнення ефекту шляхом зниження рівня глутамату в нервових клітинах, стабілізації мембрани нервової клітини, попередження активації викиду вільних радикалів і стабілізації мітохондріальної функції клітини [18].

В чотирьох рандомізованих клінічних дослідженнях було показано безпечність лікувальної гіпотермії для новонароджених [22, 2, 30, 36]. Несприятливі ефекти, такі як синусова брадікардія, підвищення артеріального тиску – транзиторні, вони зникають після прогріву дитини [30].

Мета гіпотермії – знизити до 32–34°C температуру кори та тих глибоких структур головного мозку, які є найбільш уразливими, – базальних гангліїв.

Запропоновано два методи, якими можна досягнути цього ефекту: тотальне охолодження тіла та краніоцеребральна гіпотермія з помірним системним охолодженням [29]. У новонароджених головний мозок продукує до 70% усієї енергії, яку виробляє організм, тому краніоцеребральна гіпотермія може забезпечувати більший фізіологічний ефект. Побічні дії охолодження мінімізуються з використанням краніоцеребральної гіпотермії порівняно з тотальним охолодженням тіла [22]. Але теоретично розроблені моделі охолодження передбачають зменшення температури глибоких структур головного мозку при зниженні температури ядра тіла нижче 34°C, тому можна зробити припущення, що при зменшенні температури ядра тіла за допомогою тотального охолодження ми досягнемо більшого зниження температури глибоких структур головного мозку [45].

Ідентифікація новонароджених для проведення гіпотермії – дуже складний процес, тому що необхідно чітко визначити дітей, у яких були інші причини розвитку енцефалопатії після народження. Так, вроджені аномалії головного мозку не завжди легко верифікуються впродовж перших декількох годин життя [7].

Деякі аспекти гіпотермії дуже дискусійні. Невідомо, як швидко (протягом перших 6 годин життя) треба розпочати гіпотермію, який рівень гіпотермії є необхідним та безпечним, якому методу віддати перевагу – краніоцеребральній гіпотермії чи тотальному охолодженню тіла, скільки повинна тривати гіпотермія, чи потрібні додаткові медикаменти, яким дітям треба проводити лікувальну гіпотермію у перші 6 годин життя, чи можливі повторні охолодження немовлят з тяжкою асфіксією. Огляд методів гіпотермії показав значне зменшення несприятливого неврологічного прогнозу у новонароджених з асфіксією.

Виділяють три групи критеріїв ідентифікації новонароджених з тяжкою асфіксією, яким показана краніоцеребральна гіпотермія [6].

### **Критерії групи А**

1. Немовлята, стан яких через 10 хвилин після народження за шкалою Апгар оцінено 5 балами і менше.
2. Немовлята, які через 10 хвилин після народження все ще потребують проведення реанімаційних заходів, включаючи механічну вентиляцію легень, ендотрахеальну або через маску.
3. Новонароджені з ацидозом в перші 60 хвилин життя, тобто у них  $pH < 7,00$  (визначається в пуповинній, артеріальній або капілярній крові).

4. Дефіцит основ  $\geq 16$  ммоль/л у перші 60 хвилин життя (визначається в пуповинній, артеріальній або капілярній крові).

### **Критерії групи В**

У новонародженого з енцефалопатією середнього та важкого ступеня виявлено такі ознаки:

1. Летаргія, ступор або кома.
2. Гіпотонія.
3. Патологічні рефлекси, включаючи окуломоторні розлади та порушення реакції зіниць на світло.
4. Відсутній або слабкий смоктальний рефлекс.
5. Напади судом.

### **Критерії групи С**

Дані амплітудно інтегрованої електроенцефалограми (аЕЕГ) такі:

1. Згладжена амплітуда тривалістю не менше 20 хвилин.
2. Порушення фонової активності головного мозку помірного або важкого ступеня: верхня межа активності – більше 10 мкВ, нижня – менше 5 мкВ.
3. Напади рееструються як спалахи біоелектричної активності головного мозку, що супроводжуються звуженням смуги активності з короткими періодами пригнічення.

При виявленні таких ознак (критерії А, В, С) рекомендується розпочати охолодження протягом 6 годин.

Протипоказання:

1. Атрезія прямої кишки.
2. Ознаки травми голови, тріщин черепа, які сприяли внутрішньочерепному крововиливу.
3. Вага при народженні менше 1800 г.

На сьогоднішній день закінчено вісім клінічних рандомізованих досліджень стосовно різних методів гіпотермії. У всіх випадках у новонароджених були ураження ЦНС середнього або важкого ступеня, вроджених аномалій розвитку головного мозку не було [22, 36, 27, 1, 14, 24, 38, 17]. Це і пілотні дослідження, проведені в поодиноких центрах (Нова Зеландія [22], Туреччина [1] та Китай [20]), і мультицентрові [17, 29, 42]. Опубліковано кінцеві результати двох великих мультицентрових рандомізованих клінічних досліджень, проведених в Новій Зеландії [24] та Північній Америці [38].

У 2008 році проведено метааналіз досліджень, пов'язаних із застосуванням гіпотермії щодо новонароджених з асфіксією [29]. Ним охоплено вісім рандомізованих контрольованих досліджень і 638 доношених новонароджених з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС. Метою аналізу було визначення ефективності нейрорепродуктивної стратегії лікувальної гіпотермії [22, 36, 27, 1, 14, 24, 38, 17].

Щодо побічної дії гіпотермії необхідно зазначити більш виражену потребу в інотропній підтримці та загострення тромбоцитопенії. Разом з тим доведено вагомий позитивний ефект гіпотермії, а саме: значне зменшення кількості випадків летальності та несприятливого неврологічного прогнозу у дітей, які вижили, суттєве зниження рівня летальності серед новонароджених з тяжкою формою енцефалопатії і, що найважливіше – охолодження сприяє зменшенню показників летальності без збільшення кількості тяжких неврологічних розладів у дітей, що вижили [29].

Отже, метааналіз і дані, зафіксовані в ряді наукових джерел, доводять, що терапевтична гіпотермія сприяє зниженню рівня летальності серед доношених новонароджених із середнім та тяжким ступенем енцефалопатії та несприятливого віддаленого неврологічного прогнозу на 18 місяців щодо новонароджених, які залишились живими. Пріоритетність методів краніоцеребральної гіпотермії або тотального охолодження тіла не встановлено, необхідні подальші дослідження та напрацювання, щоб зробити висновки стосовно переваг тієї чи іншої методики.

Застосування краніоцеребральної гіпотермії (Cool-Cap) в Україні можливе при використанні системи OLYMPIC Cool Cap (сертифікована в Україні в 2007 році), яка забезпечує охолодження голови при незначній системній гіпотермії і одночасно – випромінююче нагрівання решти тіла. OLYMPIC Cool Cap забезпечує циркуляцію води через шапочку, (входить до комплекту), яка підтримує задану лікарем температуру води. Пристрій обладнано монітором, на який виводяться фізіологічні значення температури пацієнта (включаючи ректальну). Виходячи із значення ректальної температури лікар налаштовує температуру води, що циркулює у шапочці. Необхідно підтримувати таку температуру води в шапочці, щоб ректальна температура новонародженого становила  $34,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  ( $34,0^{\circ}\text{C} - 35,0^{\circ}\text{C}$ ).

Система OLYMPIC Cool Cap дає змогу змінювати температуру води у шапочці з точністю до  $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ . Лікар повинен слідкувати за ректальною температурою новонародженого та налаштувати температу-

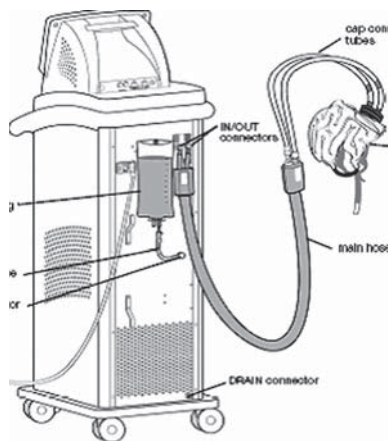
ру води в шапочці таким чином, щоб ректальна температура була у заданому діапазоні. Конструкція системи передбачає роботу з променевим обігрівачем, завдання якого – підтримувати температуру решти тіла малюка відповідно до значень ректальної температури у діапазоні  $34,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  ( $34,0^{\circ}\text{C} - 35,0^{\circ}\text{C}$ ).

Система OLYMPIC Cool Cap складається з таких основних компонентів: блок управління, блок охолодження; модуль температурних датчиків та власне температурні датчики; комплект охолоджуючої шапочки; додаткові допоміжні пристрої.

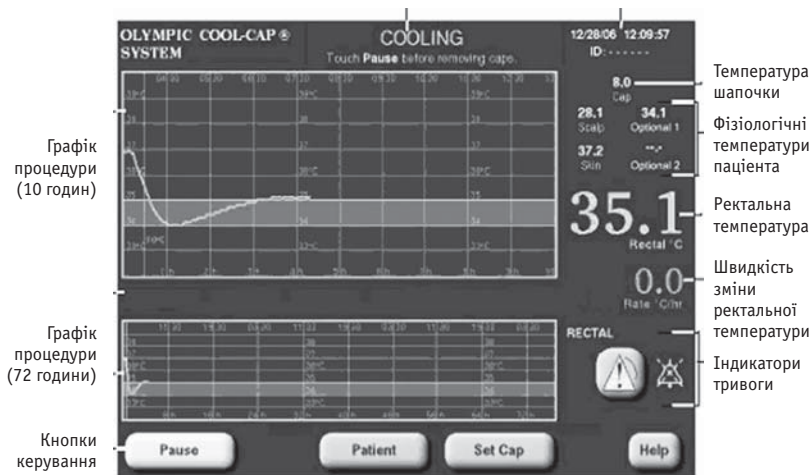
Такий вигляд має система OLYMPIC Cool Cap, яка дає ефект охолодження голови та помірної системної гіпотермії з приладами, що забезпечують постійну циркуляцію води у водяній шапочці навколо голови немовляти.

Під час цієї процедури втримується протокол охолодження, який вмонтовано у програму системи OLYMPIC Cool Cap. Дії лікаря такі: спостерігати за змінами показників ректальної температури, температури шкіри, шапочки та вдаватися до тих чи інших дій залежно від клінічної ситуації. На графічному дисплеї системи OLYMPIC Cool Cap відображаються зміни ректальної температури протягом 72 годин у реальному часі: температура шапочки, температура шкіри, ректальна температура, швидкість зміни ректальної температури, дані пацієнта та кнопки керування.

**Ведення пацієнтів, яким призначено краніоцеребральну гіпотермію.** Приймаючи рішення щодо проведення краніоцеребральної гіпотермії, треба керуватися вищезазначеними критеріями A+B+C. Необхідно заздалегідь передбачати можливість зниження ректальної температури, ретельно стежити за її змінами (підтримувати у межах  $34-35^{\circ}\text{C}$ ). Якщо є необхідність – підвищувати температуру водяної шапочки, робити це поступово, з інтервалом в  $0,5^{\circ}\text{C}$ , пам'ятаючи, що ректальна температура змінюється не раптово, а через якийсь проміжок часу. Якщо вона не падає при індукції охолодження, це може бути



Дата, час та ідентифікація пацієнта



ознакою судомного синдрому. Необхідно забезпечити адекватну вентиляційну підтримку з динамічною корекцією об'ємних та механічних показників вентиляції, а також надійний венозний доступ: провести катетеризацію вени пуповини. Для визначення кислотно-лужного стану бажано катетеризація артерії пуповини. Треба уважно відстежувати зміни електричної активності головного мозку, робити нотатки при зниженні ректальної температури, наявності судомного синдрому чи синдрому пірексії, а також оцінити необхідність інотропної підтримки. Лікарські засоби такі: дофамін та добутамін, у крайніх випадках – адреналін. Дози необхідно титрувати залежно від артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. При застосуванні гіпотермії треба проводити електрокардіографію (з метою верифікації аритмії), вести біохімічний нагляд за дитиною, контролювати рівень глюкози у крові. Під час індукції та гіпотермії раз на добу визначають кислотно-лужний стан (за потреби – двічі на добу або частіше, залежно від стану дитини); завдяки системі відстежують процес згортання крові (фібриноген, тромбін, протромбін, АЧТВ) електролітний баланс (при гіпотермії бажано – раз на добу), роблять біохімічний аналіз крові (загальний білок, альбумін, С-білок, АлАт, АсАт, сечовина, креатинін),

загальний аналіз сечі, ведуть динамічне спостереження за темпом діурезу. Під час гіпотермії дитині треба робити знеболювання: фентаніл або морфін на постійній інфузії. При краніоцебральної гіпотермії рекомендується моніторувати аЕЕГ.

**Ведення пацієнтів, яким призначено краніоцебральну гіпотермію.** Медична сестра повинна занотовувати всі зміни ректальної температури, температури шкіри та шапочки у листі моніторингу гіпотермії. Один раз на 12 годин необхідно проводити інспекцію скальпа. Ретельно стежити за положенням екрана, який запобігає попаданню тепла з опромінюючого обігрівача. Після прогріву дитину необхідно виходжувати з дотриманням клінічного протоколу лікування немовлят, народжених з асфіксією.

**Лапоног С. П.,  
Житомирський обласний центр  
охорони здоров'я матері та дитини**

## ЛІТЕРАТУРА

1. Akisu M., Huseyinov A., Yalaz M., Cetin H., Kultursay N. (2003). Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. Prostaglandins, Leokotrienes and Essential Fatty Acids; Department of Pediatrics, Ege University Medical School, Bornova, Izmir 35100, Turkey. PubMed. 69:45–50.
2. Azzopardi D., Robertson N. J., Rutherford M. A., Rampling M., Edwards A. D. (2000). Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. Pediatrics; 106:68494.
3. Azzopardi D., Edwards A.D. (2007). Hypothermia. Semin Fetal Neonatal Med Epub. Review.12:303–310.
4. Blomgren K., Hagberg H. (2006). Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. Free Radic Biol Med. PubMed. Review. Feb 1; 40(3):388-97.
5. BMJ 2010. 340:c 2005.
6. Azzopardi P., Brocklehurst D., Edwards H., Halliday M., Levene M., Thoresen A., Whitelaw and The TOBY Study Group (2008) March 18, 2008. Accepted April 30, 2008. PubMed.
7. Badawi N., Kurinczuk J. J., Keogh J. M., Alessandri L. M., O'Sullivan F., Burton P.R. et al.(1998). Antenatal risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. British Medical Journal. 317:1549-53.
8. Chaudhari T., McGure Cochrane Database of systematic Review 2008, Issue 2.Art. No.: CD006817
9. Compagnoni G., Pogliani L., Lista G., Castoldi F., Fontana P., Mosca F. (2002). Hypothermia reduces neurological damage in asphyxiated newborn infants. Biology of the Neonate. 82:222-7.
10. Corday R., Miller J.A. JR. (1973). Resuscitation of neonates by hypothermia: report on 20 cases and the long-term development of 33 cases. Resuscitation. 2: 169-181.

11. Debillon T., Daoud P., Durand P., Cantagrel S., Jouvett P., Saizou C., Zupan V. (2003). Whole-body cooling after perinatal asphyxia: a pilot study in term neonates. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 45:17-23.
12. Dunn J. M., Miller J.A. JR. (1969). Hypothermia combined with positive pressure ventilation of asphyxiated neonate: clinical observation in 28 infants. *Am J Obstet Gynecol*. 104: 58-67.
13. Edwards A.D., Yue X., Squier M.V., Thoresen M., Cady E.B., Penrice J et al. (1995). Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxic-ischemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 217:1193-9.
14. Eicher D., Wagner C., Katikaneni L., Hulsev T., Bass T., Kaufman D et al. (2005). Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Efficacy outcomes. *Pediatric Neurology*. 32:11-7.
15. Evans D. J. , Tsakmakis M. *Cochrane Database of systematic Review 2007, Issue 3.*Art. No.: CD001240.
16. Leven M. I., Sands C. (1986). Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet*. Jan 11, 1(8472):67-9.
17. Lin Z., Yu H., Lin J., Chen S., Liang Z., Zhang Z. (2006). Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology*. 26:180-4.
18. Globus M., Alonso O., Dietrich W., Busto R., Ginsberg M. (1995). Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *Journal of Neurochemistry*. 65:1704-11.
19. Gluckman P. D., Williams C.E. ( 1992). When and why do brain cells die? *Developmental Medicine and Child Neurology*. 34:1010-4.
20. Gunn T. R., Gunn A. J., Gluckman P. D.( 1997). Substantial neuronal loss with prolonged selective head cooling begun 5.5h after cerebral ischemia in the fetal sheep. *Pediatric Research* 41:152A.
21. Gunn A. J., Gunn T. R., de Haan H. H., Williams C. E., Gluckman P. D. (1997). Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia. *Journal of Clinical Investigation*. 99:248-56.
22. Gunn A. J. (1998). Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Journal of Clinical Investigation*., Oct. 102(4 Pt 1):885-92.
23. Gunn A. J., Gunn T. R., Roelfema V., Guan J., George S., Gluckman P., et al. ( 2001). Is cerebral hypothermia a possible neuroprotective strategy after asphyxia in the premature fetus? *Pediatric Research*. 49:435A.
24. Gluckman P., Wyatt J., Azzopardi D., Ballard R., Edwards D., Ferriero D. et al. (2005). Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 365:663-70.
25. Horn A. R., Woods D. L., Thompson C., Eis I., Kroon M. (2006). Selective cerebral hypothermia for post-hypoxic neuroprotection in neonates using a solid ice cap. *South African Medical Journal*. 96:976-81.
26. Ichiba H., et al *Pediatr Int* 2002 Oct. 44(5):505-9.
27. Inder T., Hunt R., Morley C., Coleman L., Stewart M., Doyle L., Jacobs S. (2004). Randomized trial of systemic hypothermia selectively protects the cortex on MRI in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *ICE 2002. Journal of Pediatrics* 145:835-7.
28. Kilani R. A. (2002). The safety and practicality of selective head cooling in asphyxiated human newborn infants, a retrospective study. *Lebanese Medical Journal* 50:17-22.
29. Jacobs, R. Hunt, W. Tarnow-Mordi, T. Inder, P. Davis. (2008). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue.
30. Marianne Thoresen. (1999). Cardiovascular Changes During Mild Therapeutic Hypothermia and Rewarming in Infants With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Received for publication Sep 16, accepted Jan 10, 2000.
31. Meyn D. F. et al *Pediatr*. 2010 Aug. 157(2):334-6.



32. Miller JA Jr, Miller B. (1964). Hypothermia in the treatment of asphyxia neonatorum. *Biol Neonat.* 20:148-163.
33. *Pediatrics* Vol.124 No2. August 2009.
34. Robinson T. W. (2007). Hypothermia and the treatment of the term gestation infant with perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Jun.* 105(6):253-9.
35. Savman K., Svedin P. (2007). Matrix metalloproteinase-9 gene knock-out protects the immature brain after cerebral hypoxia-ischemia. *J Neurosci.* 2007 Feb 14. 27(7):1511-8.
36. Shankaran (2002). Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Clin Perinatol.* Dec. 29(4):675-92. Review.
37. Westin B., Nyberg R. (1962). Hypothermia and transfusion with oxygenated blood in the treatment of asphyxia neonatorum. *Acta Paediatr.* 51 (suppl 139): 1-80.
38. Shankaran S., Laptook A., Ehrenkranz R., Tyson J., McDonald S., Donovan E. et al. (2005). Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine.* 353:1574-84.
39. Shao X. M., Zhou W. H. (2006). Efficacy and safety of selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. In: *Hot Topics in Neonatology.* *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2005 Oct. 43(10):748-52. Chinese.
40. Simbruner G., Haberl C., Harrison V., Linley L., Willeitner A. E.(1999). Induced brain hypothermia in asphyxiated human newborn infants: a retrospective chart analysis of physiological and adverse effects. *Intensive Care Medicine.* 25:1111-7.
41. Thoresen (2000). Protecting the perinatal brain. *Semin Neonatol.* Feb. 5(1):1-2.
42. Thoresen M., Whitelaw A. (2000). Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 106:92-9.
43. Vanucci R. C.(1990). Current and potentially new management strategies for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Jun.* 85(6):961-8.
44. Van Leeuwen G. M., Hand J. W., Lagendijk J. W., Azzopardi D. V., Edwards A. D. (2000). Numerical modeling of temperature distributions within the neonatal head. *Pediatric Research.* 48:351-6.
45. Zhou W. H., Shao X. M., Zhang X. D., Chen C., Huang G. Y. Chinese (2003). Effects of hypothermia on cardiac function in neonates with asphyxia. *Zhonghua Erke Zazhi (Chinese Journal of Pediatrics).* 41:460-2.

## **Сурфактант-заместительная терапия респираторного дистресс синдрома новорожденных (РДСН)**

В настоящее время для лечения новорожденных с дыхательными расстройствами в мире применяют более 10 препаратов сурфактанта (таблица 1). В разных странах используют разные сурфактанты. В Великобритании – Куросурф и Сурванту, в США – Сурванту, Инфасурф и Куросурф, в Канаде – BLES, в некоторых странах Европы применяется Альвеофакт, в Японии – Surfactant-TA, на Кубе – Surfacten, в Корее – Newfacten [6].

Как видно из таблицы, все указанные сурфактанты, отличаются по технологии производства и химическому составу. Исследование клинических различий этих препаратов продолжается. Известно более 10 рандомизированных исследований натуральных сурфактантов 7–9. И, хотя метаанализы этих исследований показали некоторые отличия в выживаемости новорожденных, последние рекомендации Американской Академии Педиатрии указывают, что «непонятно, существует ли большая разница в клинической эффективности между применяемыми препаратами сурфактантов [4].

В публикации 2008 года отмечено, что все доступные на то время сурфактанты животного происхождения являются эффективными как в отношении лечения, так и в отношении предупреждения РДС [4]. Указывается, что пока нет четких различий в клинических исходах в зависимости от используемого сурфактанта, а оптимизация методов вентиляции легких важнее, чем выбранный сурфактант [7,10,12,13].

### **Сурфактант-заместительная терапия занимает важное место в лечении РДС**

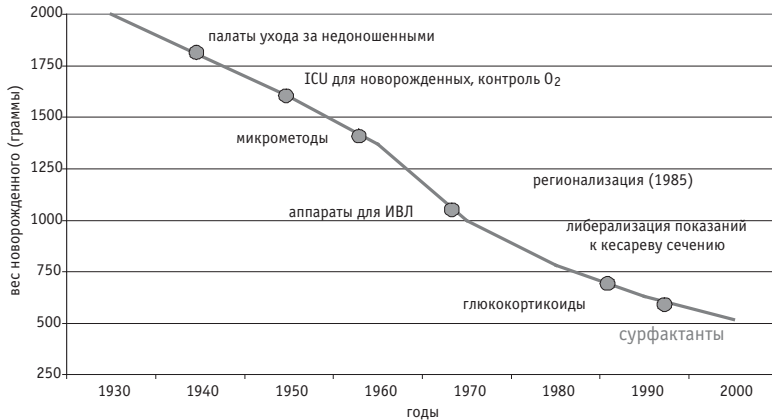
Из рисунка 1 [1] видно, что сурфактанты вошли в практику лечения РДС сравнительно недавно. Указанные методы лечения значительно улучшили показатель 50% выживания новорожденных. При этом

**Таблица 1. Сравнение сурфактантов, используемых в клинической практике, по составу, технологии производства и производителям [8]**

№	Название препарата (генерическое)	Торговая марка	Состав	Технология получения	Производитель
<b>Натуральные сурфактанты (содержащие белки)</b>					
1	Сурфактант амниотической жидкости	–	Натуральные липиды, SP-A, SP-B, SP-C, SP-D	Амниотическая жидкость человека	–
2	Берактант	Сурванта	Натуральные липиды, SP-B, SP-C	Измельченные легкие крупного рогатого скота	Abbott Laboratories (США)
3	Экстракт липидов крупного рогатого скота	BLES (Bovine Lipid Extract Surfactant)	Натуральные липиды, SP-B, SP-C	Лаваж легких крупного рогатого скота	BLES Biochem (Канада)
4	Кальфактант	Инфасурф	Натуральные липиды, SP-B, SP-C	Лаваж легких телят	ONY Inc (США)
5	HL-10		Натуральные липиды, SP-B, SP-C	Измельченные легкие свиньи	Leo Phatmaceuticals (Дания)
6	Порактант альфа	Куросурф	Натуральные липиды, SP-B, SP-C	Измельченные легкие свиньи	Chiesi Pharmaceuticals (Италия)
7	SF-RI 1	Альвеофакт	Натуральные липиды, SP-B, SP-C	Лаваж легких крупного рогатого скота	Boehringer Ingelheim (Германия)
8	Порактант альфа	Неосурф	Натуральные липиды	Измельченные легкие свиньи	ООО «ДОКФАРМ», Украина
9	Сурфактант-TA	Сурфактен	Натуральные липиды, SP-B, SP-C	Измельченные легкие крупного рогатого скота	Mitsubishi Pharma Corp (Япония)
<b>Синтетические сурфактанты (с добавлением белка)</b>					
10	Синапультид	Сурфаксин	DPPC, POPG, PA, KL-4		Discovery Laboratories (США)
11	Лузупультид	Вентикут	DPPC, POPG, PA, rhSP-C		ВУК Pharm (Германия)
<b>Не содержащие белка</b>					
12	Пумактант	ALEC	DPPC, PG		Britania Pharm то(Великобритания)
13	Колфосцерил	Экзосурф	DPPC, гекса-деканол		Glaxo Wellcome (США)

Сокращения: DPPC – дипальмитоилфосфатидилхолин; PA – пальмитиновая кислота; PG – фосфатидилглицерол; POPG – пальмитилолеоилфосфатидилглицерол; rhSP-C – рекомбинантный SP-C человека; SP-A – сурфактантный протеин A; SP-B – сурфактантный протеин B; SP-C – сурфактантный протеин C; SP-D – сурфактантный протеин D.

сурфактант-заместительная терапия значительно снижает риск развития РДС и летальность у новорожденных с маленьким весом и остается ключевым фактором успеха в их лечении [2, 11].



**Рисунок 1.** Динамика 50% выживания новорожденных в XX веке, сопоставление по методам лечения [1]

Основные вопросы сурфактант-заместительной терапии достаточно хорошо изучены. В частности, не вызывают споров дозировка сурфактанта, преимущества природных сурфактантов перед синтетическими, предпочтение профилактического введения сурфактанта по сравнению с ситуацией манифестирующего РДС и т.д. [3, 4]. Однако продолжают исследования, направленные на поиск лучшего сурфактанта.

С учетом существования большого количества факторов, влияющих на выживаемость новорожденных с РДС, и того, что сурфактант-заместительная терапия является всего лишь одним из этих факторов, не удивительно, что в исследованиях, проводимых в развитых странах на фоне высококачественного проведения мер относительно вентиляции легких, ухода за больными, питания, антибактериальной терапии и пр. результаты лечения новорожденных с РДС всегда высокие, независимо от использованного сурфактанта.

## Основные характеристики Инфасурфа

**Технология производства и качественный состав современных сурфактантов** представлены в таблице 1. Как следует из таблицы, Инфасурф – сурфактант, производимый в США методом лаважа (отмывания) легких телят, то есть легочная ткань не повреждается и препарат не содержит гидрофильных элементов разрушенных клеток и клеточных мембран. Полученный по этой технологии Инфасурф содержит только гидрофобные вещества: фосфолипиды, нейтральные липиды, жирные кислоты, а также сурфактант-ассоциированные пептиды SP-B и SP-C. В отличие от препаратов, получаемых путем измельчения ткани легких (Сурванта, Куросурф) Инфасурф не содержит компонентов разрушенной легочной ткани. Благодаря такому составу Инфасурф имеет низкую вязкость, устойчив к ингибирующему воздействию различных медиаторов воспаления и не требует согревания перед применением.

Что касается вируса губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота, то риск заражения им через Инфасурф отсутствует, так как для производства этого препарата используют легкие телят, выращенных в стране, в которой это заболевание не зафиксировано (США).

**Таблица 2. Количественные данные клинических исследований Инфасурфа**

Годы	Количество клинических исследований	Количество новорожденных, вовлеченных в исследования
1985–1998	12 (от 200 до 9 500 новорожденных с РДС)	18 145

## Количественный состав сурфактантов

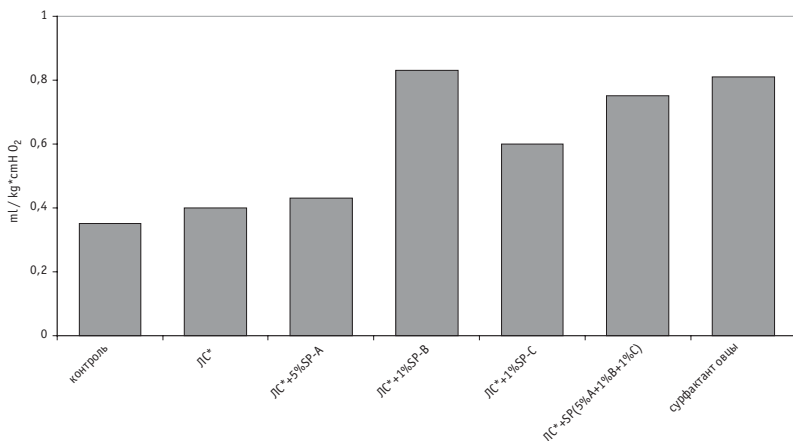
Основные действующие вещества любого сурфактанта:

- 1) дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC);
- 2) сурфактант-ассоциированные белки В и С, называемые апопротеинами (SP-B, SP-C).

Надежность, эффективность и безопасность. Об этом свидетельствует большое количество исследований, в которых изучались эффективность и безопасность Инфасурфа, а также пациентов, в

курс лечения которых был включен этот сурфактант. Наибольшее количество исследований Инфасурфа пришлось на 1985–1998 годы. За этот период проведено 12 больших исследований, которыми было охвачено от 200 до 10 000 пациентов. Общее количество детей, вовлеченных в эти исследования, – более 18 000. Такой масштаб позволил всесторонне изучить Инфасурф, доказать его клиническую эффективность и приобрести большой опыт его применения в лечении новорожденных всех весовых категорий с РДС.

DPFC – главный компонент сурфактанта, обеспечивающий ослабление поверхностного натяжения. Он хорошо удерживает поверхностное натяжение на низком уровне в статическом состоянии соприкасаемых поверхностей благодаря довольно большой жесткости молекулярной структуры. Но из-за этой же большой жесткости DPFC медленно реагирует на движение соприкасаемых поверхностей, которые он выстилает, поэтому с началом движения этих поверхностей (что происходит в легких ребенка после рождения, когда он начинает дышать) поверхностное натяжение между ними быстро усиливается несмотря на присутствие DPFC. Картина меняется в присутствии SP-B, который снижает жесткость



**Рисунок 2. Изменение податливости (compliance) легких у кроликов в зависимости от состава сурфактантной смеси [18]**

Примечание: \* ЛС – липиды сурфактанта, лишенные апопротеинов

структуры DPPC, делает ее более мобильной, после чего молекулы DPPC смещаются синхронно с соприкасаемыми поверхностями, обеспечивая низкий уровень поверхностного натяжения между ними. SP-C также модулирует активность DPPC, но в меньшей степени, чем это делает SP-B.

Роль обоих апопротеинов в снижении поверхностного натяжения доказана как в экспериментальных исследованиях, так и в клинических [16, 17]. При этом содержание SP-B является определяющим [16, 17, 18], что продемонстрировано на рисунке 2, на котором видно, что максимальная податливость легких наблюдается при максимальной концентрации SP-B.

Согласно последним исследованиям считается, что содержание в сурфактанте DPPC и апопротеинов SP-B и SP-C – более важные его характеристики, чем общее содержание фосфолипидов. Содержание указанных субстанций представлено в таблице 3, в которой Инфасурф сравнивается с сурфактантами, применяемыми в Украине, а также с Сурвантой как ведущим препаратом на американском рынке. Для удобства восприятия сравнение приведено на примере расчетов для новорожденного весом 1000 г.

Как видно из таблицы 3, наибольшее количество DPPC ребенок получает при лечении Инфасурфом и Куросурфом.

**Таблица 3. Количество DPPC, получаемое новорожденным весом 1000 г при использовании сурфактанта в профилактической дозе\***

Название сурфактанта	Профилактическая доза сурфактанта по фосфолипидам	Доля DPPC в фосфолипидах [5]	Содержание DPPC в профилактической дозе сурфактанта
	мг/кг	%	мг
Инфасурф	105	74%	77
Куросурф	100	70%	70
Неосурф	100	неизвестно	неизвестно
Сурванта	100	50%	50

\* В таблице 3 зафиксированы результаты использования одинаковой дозы сурфактантов – 100 мг/кг, так как для большинства препаратов она является одновременно как лечебной, так и профилактической. Только лечебная доза Куросурфа отличается от профилактической и составляет 200 мг/кг. Использование препарата в этой дозе повышает его эффективность, но при этом удваивает стоимость вводимого препарата.

## Дозировка Инфасурфа

Относительно целесообразности введения большого объема Инфасурфа – 3 мл/кг – могут возникнуть сомнения. Проведенные исследования, как экспериментальные, так и клинические, показали, что введение сурфактанта в объеме от 2,5 мл/кг до 4 мл/кг вполне приемлемо даже новорожденным весом 600 г [4, 14, 15]. Причем указанный объем сурфактанта нужно вводить болюсно и не прибегать к медленной инфузии. При этом важно, что ни положение тела, ни вводимый объем, ни количество порций, на которое разбито введение, не влияют на результат лечения [4].

## Экономический аспект

**Таблица 4.** Сравнение количества флаконов сурфактантов, необходимых для лечения ребенка весом 1 кг

	Объем суспензии в одном флаконе	Содержание фосфолипидов, 1 мл	Содержание фосфолипидов в одном флаконе	Лечебная доза фосфолипидов по инструкции	Количество флаконов для лечебной дозы
	мл	мг/мл	мг	мг/кг	шт.
Неосурф	2	25	50	100	2.0
Куросурф	1.5	80	120	200	1.7
Инфасурф	3	35	105	100	1.0
Сурванта	4	25	100	100	1.0

## Заключение

В статье представлены основные особенности природного сурфактанта Инфасурф, который используется в клинической практике многих стран более 20 лет. От представленных на украинском рынке сурфактантов Инфасурф отличается по технологии производства (отмывание легких вместо измельчения легких), большим содержанием SP-B, повышенной устойчивостью к ингибирующему действию некоторых медиаторов воспаления, а кроме того, большим количеством DPPC и SP-B, получаемых ребенком. При этом Инфасурф, как и большинство качественных сурфактантов, значительно сни-



жает тяжесть РДС и способствует снижению показателей летальности во всех возрастных категориях новорожденных.

**Более подробно о препарате:**

<http://arturk.com.ua/ru/products/107/108/>

## ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.ulss15.pd.it/eventi/Cogo.pdf> (Studio del surfactant nel paziente con ARDS), 2007.
2. Jamie B., Warren and JoDee M. Anderson NeoReviews, 2009;10: 351-361 Core Concepts: Respiratory Distress Syndrome <http://neoreviews.aappublications.org/cgi/content/full/neoreviews>.
3. Sweet D., Bevilacqua G., Carnielli V. et al. European Consensus Guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med*, 2007; 35:175-86.
4. William A. Engle and the Committee on Fetus and Newborn, Surfactant-Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate, *Pediatrics*, 2008; 121: 419-432.
5. Archives of Disease in Childhood - Education and Practice, 2009; 94:78-83; The use of surfactants in 2009. – D. G. Sweet, H. L. Halliday.
6. Acute respiratory Distress Syndrom, vol 179, Executive Editor Claude Lenhart, edited by Michael A. Matthay; Taylor & Francis e-library, 2005, p. 471, <http://books.google.ru>
7. Halliday H. L. History of surfactant from 1980. *Biol Neonate*, 2005; 87:317–22.
8. Halliday HL. Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. *Biol Neonate*, 2006; 89:323–9.
9. Halliday H. L. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol*, 2008; 28:S47–S56.
10. Horbar J. D., Carpenter J. H., Buzas J. et al. Collaborative quality improvement to provide evidence based surfactant for preterm infants: a cluster randomized trial. *BMJ*, 2004; 329(7473):1004.
11. Walti H., Paris-Llado J., Egberts J. et al. Prophylactic administration of porcine-derived lung surfactant is a significant factor in reducing the odds for peri-intraventricular haemorrhage in premature infants. *Biol Neonate*, 2002; 81(3):182–187.
12. Clark R. H., Auten R. L., Peabody J. A comparison of the outcomes of neonates treated with two different natural surfactants. *J Pediatr*, 2001; 139(6):828–831.
13. Bloom B. T., Kattwinkel J., Hall R. T. et al. Comparison of Infasurf (calf lung surfactant extract) to Survanta (Beractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 1997; 100 (1):31–38.
14. *J Pediatr*. 1993 Mar;122(3):453-9. Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. Zola EM, Gunkel J. H., Chan R. K., Lim M. O., Knox I., Feldman B. H., Denson S. E., Stonestreet B. S., Mitchell B. R., Wyza M. M. et al.
15. *Pediatrics* 2000;106:282-288 Patrie John Kattwinkel, Barry T. Bloom, Paula Delmore, Christina Glick, David Brown, Suzanne Lopez, Lynne Willett, Edmund A. Egan, Mark Conaway and James High-Versus Low-Threshold Surfactant Retreatment For Neonatal Respiratory Distress Syndrome.
16. Weaver T. E., Conkright J. J. Function of surfactant proteins B and C. *Annu Rev Physiol*, 2001;63:555-578.
17. Philip L. Ballard, Jeffrey D. Merrill, Rodolfo I. Godinez, Marye H. Godinez, William E. Truog and Roberta A. Ballard. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol, 168. pp. 1123-1128, 2003, Surfactant Protein Profile of Pulmonary Surfactant in Premature Infants.
18. Rider E. D., Ikegami M., Whitsett J. A., Hull W., Absolom D., Jobe A. H. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Mar; 147 (3): 669-76. Treatment responses to surfactants containing natural surfactant proteins in preterm rabbits.

## Дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers®

### Передмова д-ра Девіда Атертона

Дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive є практичним засобом для підтримання чистоти шкіри дитини після дефекації. З моменту першої появи на ринку Європи в 1993 році їх склад постійно змінюється з метою вдосконалення функцій та мінімізації і без того низького ступеня ризику небажаної дії.

Дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive були створені задля поєднання низького подразнюючого потенціалу з необхідною буферною ємністю. Модифікації нових дитячих серветок для чутливої шкіри Pampers® Sensitive були розроблені для покращення захисту шкіри, зменшення відчуття забрудненості та мінімізації вмісту ПАР.

Лужність може активізувати наявні у фекаліях ліпази і протеїнази, які потенційно можуть пошкодити шкіру. Збереження природного кислого рН шкіри, незважаючи на можливий підлужнюючий ефект сечі, означає, що буферний рН є надзвичайно цінною ознакою дитячих серветок. Було показано, що нові дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive повертають рН шкіри до нормального рівня значно швидше, ніж вода та звичайні серветки з тканини.

Доведено, що останній варіант нових дитячих серветок для чутливої шкіри Pampers® Sensitive не має тенденції до подразнення шкіри сидниць у здорових новонароджених і немовлят з атопічним дерматитом, які зазвичай є надзвичайно чутливими.

Хоча лікарі, як і раніше, вважають, що всі без винятку дитячі серветки містять парфуми та спирт, які можуть бути шкідливими для чутливої шкіри, нові дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive не містять жодного з цих компонентів.

*Д-р Девід Атертон,  
Дитяча лікарня Great Ormond Street  
Лондон, ВБ*

## Необхідність підтримання природного рН шкіри

### Нормальний рН шкіри

При народженні поверхня шкіри є відносно нейтральною (приблизне значення рН – 6,5), але у перші дні після народження стає більш кислою. Цей так званий кислий покрив формується внаслідок змін, що відбуваються на поверхні шкіри після народження, а також метаболічних процесів у роговому шарі (stratum corneum), де виробляються молочна кислота та вільні жирні кислоти. Рівень рН шкіри знижується до 4,5–6, коли пригнічується ріст патогенних бактерій. Підкислення також підтримує цілісність епідермального бар'єру шляхом стабілізації двопластинчастої структури внутрішньоклітинних ліпідів. Цікаво, що показники рН у дітей з атопічним дерматитом після народження є значно вищими, що підкреслює значимість низького рівня рН для підтримання ефективною бар'єрної функції.

### Вплив спільної дії фекалій і сечі

При взаємодії сечі та фекалій в області сідниць мікроорганізми фекалій розкладають сечовину до аміаку. Це спричиняє підвищення рН шкіри в області сідниць. Підвищена лужність шкіри (рН > 6) у немовлят реактивує потенційно шкідливі ліпази та протеази, наявні у фекаліях, які ушкоджують поверхню шкіри, протеїназні мембрани корнеоцитів і міжклітинні ліпідні пластинки та підвищують можливість подразнення.

### Необхідність ефективного очищення

Отже, в області сідниць необхідно використовувати такий очищувальний матеріал, який сприятиме швидкому відновленню рН шкіри до його природного рівня з метою збереження ефективного бар'єру і водночас буде лагідним до шкіри, з мінімальною подразнюючою дією. Нові дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive містять новий лосьйон із патентованою буферною системою, що швидко відновлює рН шкіри до її фізіологічних показників 4,5–6 і водночас обережно очищує її.

Нижче охарактеризовано останні досягнення у розробленні нових дитячих серветок для чутливої шкіри Pampers® Sensitive з точки зору їх ефективності та безпеки.

## Нові дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive: нові досягнення у розробленні

Лосьйон, яким зволожено нові дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive, створений на основі води, не містить ароматизаторів та алкоголю, має рН, нейтральний для шкіри, низьку здатність до подразнення шкіри. Доказів сенсibiliзації при його використанні у стандартних пробах на шкірі у дорослих не виявлено.

**Таблиця. Склад лосьйону, яким зволожено нові дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive**

Складники (назва за INCI)*	Функції
Вода	Розчинник та очищувальний засіб (95% складу)
Пропіленгліколь	Розчинник / зволожувач
Феноксіетанол	Консервант
Трилаурет-4 фосфат	Солюбілізатор
ПЕГ-40 гідрогенізована касторова олія	Солюбілізатор
Натрій фосфат	pH буфер
Ксантанова смола	Стабілізатор емульсії
Метилпарабен	Консервант
Динатрій ЕДТА	Хелатоутворюючий агент
Віс-ПЕГ/ППГ-16/16 ПЕГ/ППГ діметикон	Пом'якшувальний засіб
Каприловий / капроновий тригліцерид	Агент для кондиціонування шкіри
Пропілпарабен	Консервант
Етилпарабен	Консервант
Aloe barbadensis	Компонент для догляду за шкірою
Бісаболол	Компонент для догляду за шкірою
Chamomilla recutita	Компонент для догляду за шкірою

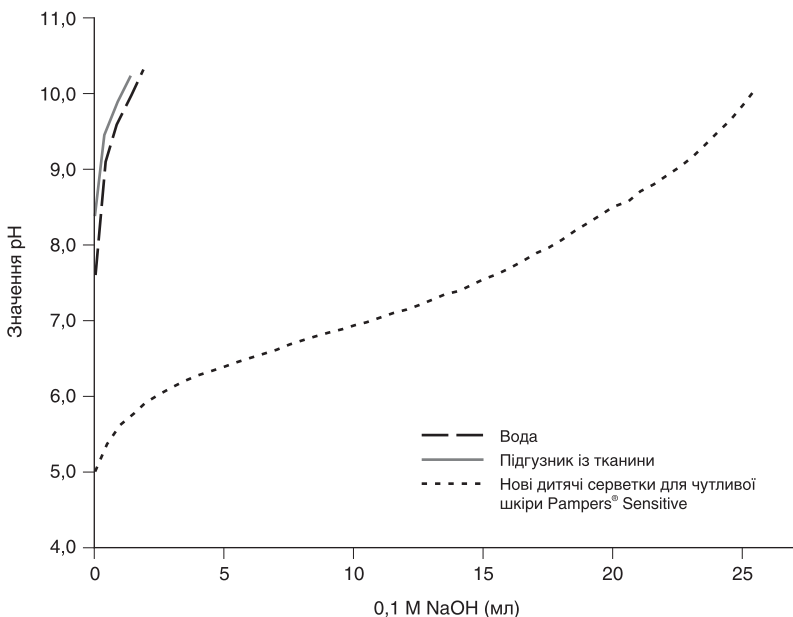
\* INCI – Міжнародна номенклатура компонентів косметичних засобів. Використовується для маркування упаковок косметичних виробів у ЄС.

## Буферна ємність рН нових дитячих серветок для чутливої шкіри Pampers® Sensitive

Нові дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive мають значну буферну ємність рН завдяки присутності натрію фосфату, який врівноважує лужну дію фекалій і сечі та утримує рН шкіри в межах фізіологічної норми (4,5–6). Буферна ємність рН нових серветок для чутливої шкіри Pampers® Sensitive продемонстрована під час лабораторних досліджень із використанням титрування натрій гідроксидом (NaOH) та клінічних досліджень рН шкіри дітей після дії фекалій.

### Лабораторні дослідження

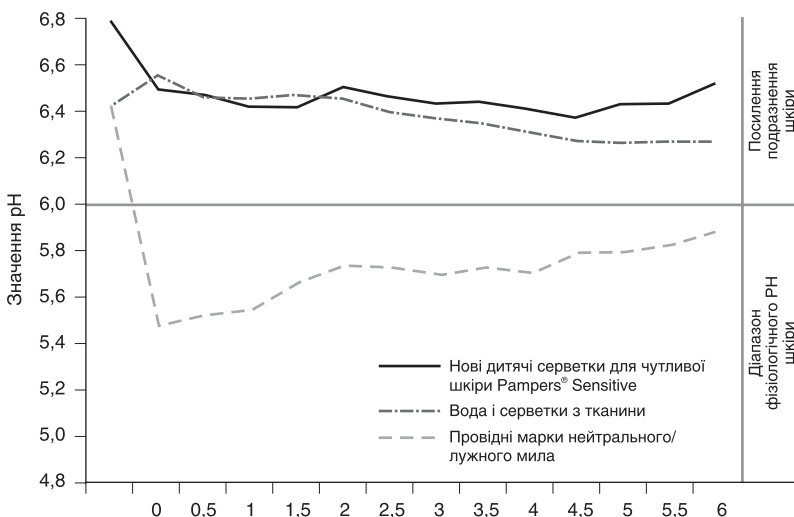
Нові дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive у порів'янні з водою та серветками з тканини.



П'ятдесят мілілітрів лосьйону для нових дитячих серветок для чутливої шкіри Pampers® Sensitive титрували 0,1 М NaOH за стадіями у 0,5 мл. Так само титрували воду з тканинної серветки. Для кожної стадії фіксували рН цього лосьйону або води. Лосьйон, яким зволожено нові дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive, показав вищу буферну ємність рН на фізіологічному рівні.

## Шкірні проби

Нові дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive порівняно з водою, серветками з тканини та провідними марками нейтрального / лужного мила



Нещодавно розроблені клінічні методи дають змогу вимірювати рН шкіри після дії фекалій. Таким чином оцінюється здатність лосьйонів відновлювати і підтримувати фізіологічний рН шкіри. Завдяки цьому також стає можливим порівняння буферизації рН шкіри. Для позитивного контролю було використано рН шкіри, забрудненої фекаліями. Показники шкіри на сідницях оцінювали після очищення новими серветками для чутливої шкіри Pampers® Sensitive, водою та підгузником із тканини, милом та водою. рН вимірювали кожні 30 секунд протягом 6 хвилин. Нові серветки для чутливої

шкіри Pampers® Sensitive повернули рН шкіри до фізіологічного рівня значно швидше, ніж вода і тканина або провідні марки нейтрального / лужного мила.

## Оцінювання безпечності

Нові серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive було протестовано на подразнення та сенсibilізацію шкіри за допомогою різноманітних аналізів. Такі дослідження щодо їх безпечності проводили у незалежних дослідних центрах згідно зі стандартними протоколами дослідження шкірних проб.

## Шкірні проби з накладенням

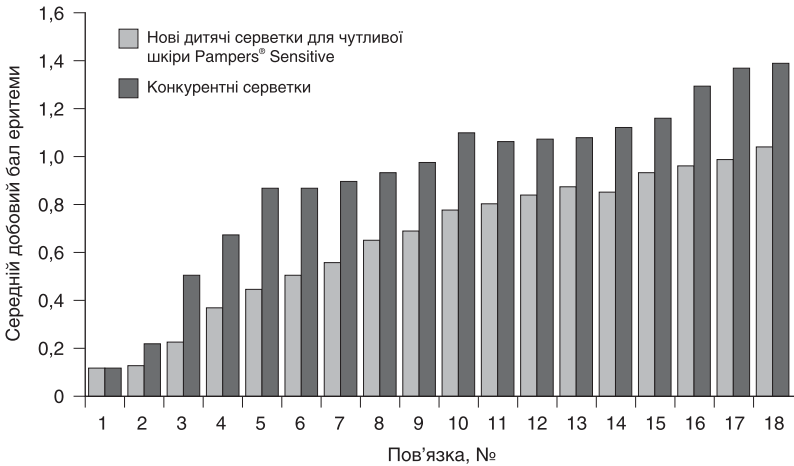
Безпечність нових серветок для чутливої шкіри Pampers® Sensitive було перевірено в ході численних досліджень з метою отримання дерматологічної відповіді на лосьйон і готовий виріб. Більшість окремих компонентів серветок упродовж п'яти років використовували в попередньому варіанті серветок Pampers®. Нові компоненти загальновідомі, вони продемонстрували гарні показники безпечності у попередніх токсикологічних дослідженнях і є складниками багатьох косметичних продуктів.

**21-денна сукупна проба подразнення шкіри досліджуваним продуктом у формі пов'язки.** Нові дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive порівнювали з конкурентним продуктом, тестуючи на 29 дорослих людях упродовж 21 дня. Всього було проведено 18 кваліфікаційних процедур, шкіру оцінювали за 4-бальною шкалою щодо еритеми. Потенціал подразнення новими серветками для чутливої шкіри Pampers® Sensitive був низьким і значно меншим порівняно із вихідним конкурентним продуктом (середній ступінь: 0,641 проти 0,923,  $p = 0,039$ ).

**Проба подразнення очей in vitro.** Цей аналіз еквівалентної тканини продемонстрував, що ET50 (час впливу, що зменшує життєздатність клітин на 50 %) становить більше 4 годин, отже, нові дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive мають дуже низьку здатність до подразнення очей. Здатність до подразнення була подібною до продемонстрованої більш ранніми варіантами серветок Pampers®, які мають більше ніж 5-річну історію безпечного використання.

**Проба у вигляді пов'язки з повторною дією.** В дослідженні взяла участь 101 доросла людина із самооцінкою чутливості шкіри. Ці люди носили досліджуваний продукт у вигляді пов'язки на передпліччі упродовж дев'яти 24-годинних сеансів з 2-тижневою перервою та контрольним нанесенням пов'язки. Ні в кого не було виявлено ознак сенсibiliзації шкіри, і в жодного з учасників еритема не досягла ступеня вищого ніж, 1.

### 21-денна сукупна проба подразнення шкіри пов'язкою із досліджуваним продуктом



**Висновок.** Нові дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive добре сумісні зі шкірою і безпечні для застосування у догляді за немовлятами.

### Проби на чутливість шкіри

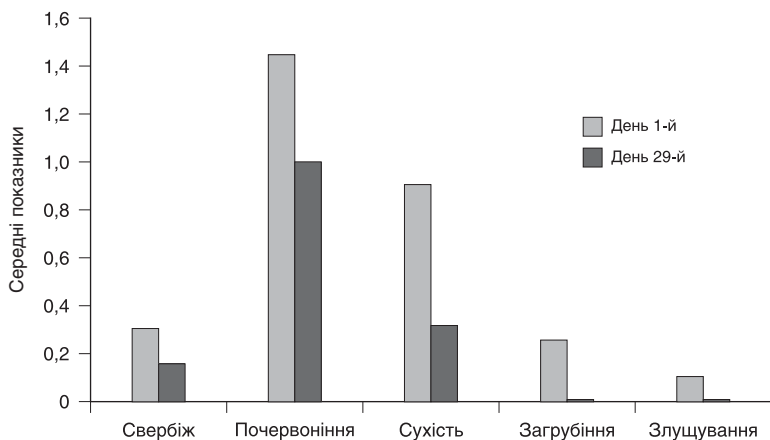
Тестування нових дитячих серветок для чутливої шкіри Pampers® Sensitive проводили в різних групах дітей та дорослих із чутливою або подразненою шкірою.

**Діти з atopічним дерматитом.** Дослідження проводилось упродовж 4 тижнів серед 32 дітей у віці 3–24 місяців із клінічним діагнозом «atopічний дерматит». Матері використовували нові серветки



для чутливої шкіри Pampers® Sensitive при кожній зміні пелюшок. Ознаки свербіжжю, почервоніння (еритеми), сухості, загрубіння та злущування шкіри відстежували на початку дослідження та з тижневими перервами. Наприкінці дослідження спостерігалось покращення всіх кінцевих результатів, а зменшення сухості шкіри було статистично достовірним ( $p < 0,05$ ). Ніяких несприятливих випадків, пов'язаних із продуктом, не спостерігалось.

### Середні показники стану шкіри на початку та наприкінці дослідження



Зменшення сухості шкіри є статистично значущим

**Дослідження серед новонароджених.** Нові дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive використовувалися кожного разу при заміні пелюшок у 100 новонароджених упродовж 4 тижнів медсестрами пологового відділення. У середньому, діти перебували там 4 дні. Медсестри підтвердили, що нові дитячі серветки для чутливої шкіри Pampers® Sensitive придатні для догляду за новонародженими. Ніяких несприятливих шкірних реакцій не спостерігалось.

**Дослідження у групі дорослих із подразненнями шкіри.** Власності нових дитячих серветок для чутливої шкіри Pampers® Sensitive, а також води і тканини порівнювали за ознаками шкіри у жінок. У дослідженні взяла участь 31 жінка з подразненнями шкі-

ри. Подразнену шкіру на передпліччях вони протирали випробовуваними продуктами і оцінювали їх здатність усувати дискомфорт. Новим дитячим серветкам для чутливої шкіри Pampers® Sensitive було віддано перевагу з погляду поліпшення стану, усунення подразнень шкіри та відчуття дискомфорту.

## **Переваги нових дитячих серветок для чутливої шкіри Pampers® Sensitive**

- Професійні клінічні випробування довели їхню безпечність та ефективність;
- склад лосьйону на водній основі, без ароматизаторів і спирту, із низькою здатністю до подразнення придатний для витирання чутливої шкіри;
- висока буферна місткість швидко повертає рН шкіри до природного рівня;
- не зафіксовано проявів сенсibiliзації у стандартних пробах на чутливість серед дорослих;
- доведено, що їх можна використовувати для догляду за новонародженими та дітьми з atopічним дерматитом.

**Діти надихають. Pampers створює.**

## Современные аспекты вскармливания недоношенных детей

Факторами при назначении питания ребенку являются его состояние и потребности в основных пищевых веществах и энергии. Недоношенный ребенок рождается с ограниченными запасами питательных веществ. Например, удельный вес жировой ткани у новорожденного с массой тела 3500 г составляет 16%, с массой тела 1500 г – 3%, а у новорожденного с массой тела 800 г – 1%. У плода в 20 недель общее количество белка равно 15 г, а в 40 недель – 500 г. На протяжении третьего триместра беременности в норме плод получает 75–80% общего количества кальция, фосфора, железа, меди. Содержание некоторых незаменимых жирных кислот, оказывающих влияние на формирование ЦНС, зрительного и психомоторного развития ребенка, увеличивается в 3-м триместре в 3 раза.

Обеспечение преждевременно родившихся детей достаточным количеством питательных веществ и энергией лимитируется физиологической и биохимической незрелостью организма. Таким образом, при невозможности грудного вскармливания недоношенный ребенок оказывается в худших условиях по сравнению с детьми, рожденными в срок. Прогноз дальнейшего развития недоношенного ребенка в значительной степени зависит от качества питания. В частности, при полноценном вскармливании определяется более высокий индекс интеллектуального развития, более высокая резистентность к инфекционным заболеваниям. Правильно организованное питание может облегчить течение адаптационного периода, улучшить общее состояние незрелого ребенка, предотвратить развитие ряда тяжелых осложнений, таких как язвенно-некротический энтероколит, бронхолегочная дисплазия и др.

### Грудное молоко

Грудное молоко женщин, родивших преждевременно, имеет более высокую энергетическую ценность. В нем выше концентрация белка и в ряде случаев – жира, но ниже содержание лактозы при одинаковом уровне общих углеводов.

При недостатке или отсутствии женского молока для вскармливания надо выбрать такую смесь, состав которой сможет максимально восполнить специфические потребности недоношенного ребенка в энергии и в питательных веществах.

### **Энергетические потребности недоношенного ребенка**

Известно, что энергетические потребности недоношенного ребенка выше, чем потребности ребенка, родившегося в срок. В условиях ограниченной емкости желудка у недоношенного ребенка обычной практикой стало использовать смеси с более высокой калорийностью по сравнению со стандартными.

Но высокая энергетическая плотность продукта питания может привести к усилению почечной нагрузки, некротическому энтерокоlitу. Низкая калорийность смеси может привести к недостаточному энергетическому обеспечению организма, задержке роста и развития. По данным ESPAGAN (Европейского сообщества педиатров, гастроэнтерологов и нутрициологов) эти потребности составляют 130 ккал/кг/сутки, по данным AAP/CON (Комитета по питанию Американской академии педиатрии) – 105–135 ккал/кг/день. Энергетическая плотность смеси PreNan с ДЦ ПНЖК составляет 80 ккал/100мл (из расчета 125 ккал/кг/сутки). Уникальность смеси заключается также в возможности ее использования в разведении 70 ккал/100 мл, что может оказаться необходимым при выхаживании детей с недостаточным весом, рожденных в срок.

### **Количество белка. Много или недостаточно?**

Более интенсивный рост и белковый обмен, повышенная зависимость от обеспечения некоторыми незаменимыми АМК – более весомые причины потребности в белке у недоношенных детей в сравнении с детьми, рожденными в срок. В то же время чрезмерно высокое потребление белка может привести к напряжению метаболических и экскреторных систем. После многих лет исследований и контрверсий были установлены оптимальные показатели количества белка, необходимого для недоношенных детей. Комитетом по питанию недоношенных детей ESPAGAN установлены следующие пределы содержания белка в смесях для недоношенных: 2,25 – 3,1 г/100 ккал. PreNan с ДЦ ПНЖК содержит 2,89 г/100 ккал (2,3/100 мл готовой смеси), что соответствует установленным нормативам.

Кроме того, PreNan – единственная в Украине смесь для недоношенных детей с частично гидролизированным белком. Это способствует его легкому перевариванию и усвоению, более высокой скорости эвакуации из желудка ребенка и обеспечивает сниженную аллергенность смеси.

### **Почему именно сывороточные белки?**

Преимущество смесей с высоким содержанием сывороточных белков для вскармливания недоношенных детей над казеинпреобладающими смесями уже давно не вызывает сомнения. Сывороточные белки легко усваиваются и обеспечивают необходимое содержание незаменимых АМК.

Белковый компонент PreNan с ДЦ ПНЖК на 70% представлен сывороточными белками. Это наиболее высокое содержание сывороточных белков в сравнении с другими смесями для недоношенных детей. Такое высокое содержание сывороточных белков способствует более быстрому опорожнению желудка в сравнении с другими смесями, обеспечивает необходимый для недоношенных детей аминокислотный профиль с высоким содержанием таких важных незаменимых АМК, как лизин (фактор роста), цистин (участвует в формировании и миелинизации нервного волокна, что способствует передаче нервного импульса). При изучении АМК состава смеси важно обращать внимание на содержание фенилаланина и тирозина, которые могут быть токсичными для недоношенного ребенка. Уровень фенилаланина и тирозина в PreNan с ДЦ ПНЖК безопасен и соответствует среднему содержанию этих АМК в грудном молоке.

### **Жиры – один из важнейших компонентов смесей для недоношенных детей**

Жиры обеспечивают 50% энергии, которую ребенок получает с питанием. Это основной структурный компонент клеточных мембран, а особенно мембран тканей головного мозга и сетчатки глаза.

У недоношенных детей снижена способность абсорбировать жиры при высокой энергетической потребности в них. Связано это с более низкой активностью панкреатической липазы, но основным лимитирующим фактором для абсорбции жира у недоношенных детей является недостаточный синтез желчных кислот, необходимых для абсорбции длинноцепочечных триглицеридов. В результате абсорбция жира снижена, и даже в грудном молоке коэффициент абсорбции жира составляет 70–75%.

## Среднецепочечные триглицериды

Жиры поступают в организм в виде триглицеридов. Триглицерид (рисунок 1) представляет собой молекулу глицерола с тремя присоединенными жирными кислотами. Триглицерид, который в своем составе содержит жирные кислоты со средней длиной цепи, называется среднецепочечным (СЦТ), с длинной цепью – длинноцепочечным (ДЦТГ). СЦТГ легко усваиваются, поступая непосредственно в кровяное русло после абсорбции из кишечника, не требуют желчных кислот для абсорбции в отличие от ДЦТГ, что важно для детей данной категории. Кроме того, СЦТГ улучшают абсорбцию кальция и магния.

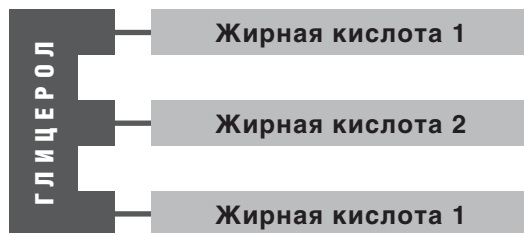


Рисунок 1. Структура триглицеридов

PreNan с ДЦ ПНЖК обеспечивает ребенка легкодоступным жировым компонентом, на 30% представленным среднецепочечными триглицеридами.

## Незаменимые жирные кислоты

Наиболее известными представителями незаменимых жирных кислот  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 являются линолевая и альфа-линоленовая. Именно они являются предшественниками длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦ ПНЖК) – арахидоновой и докозагексаеновой, – которые играют исключительно важную роль в формировании иммунной, зрительной функции, а также в психомоторном развитии ребенка.

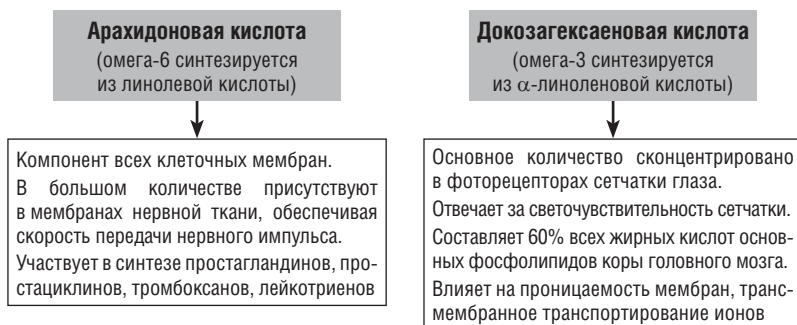
Грудное молоко содержит  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 незаменимые жирные кислоты: арахидоновую, докозагексаеновую, линолевую и альфа-линоле-

новую, в то время как стандартные смеси для недоношенных детей содержат только линолевою и альфа-линоленовую. В последнем триместре беременности в головном мозге ребенка количество арахидоновой и докозагексаеновой жирных кислот увеличивается в 3–5 раз. Несколько исследовательских групп в мире доказали, что эндогенный синтез этих ЖК может не обеспечивать потребности новорожденных и, тем более, недоношенных детей. Таким образом, недоношенные новорожденные на искусственном вскармливании подвергаются дополнительному риску, поскольку не получают ДЦ ПНЖК ни трансплацентарно, ни с молоком матери.

Основная роль арахидоновой и докозагексаеновой кислот – это формирование зрительной, иммунной функции и психомоторного развития ребенка.

## Докозагексаеновая и арахидоновая жирные кислоты в смеси PreNan с ДПНЖК

Усовершенствованная рецептура PreNan с ДЦ ПНЖК содержит жировой компонент, обеспечивающий ребенка незаменимыми арахидоновой и докозагексаеновой жирными кислотами (рисунок 2). Источниками этих жирных кислот в смеси PreNan с ДЦ ПНЖК являются масло семян черной смородины и фракционированный рыбий жир.



Включение в смесь PreNan докозагексаеновой и арахидоновой жирных кислот способствует профилактике неврологических осложнений у недоношенных детей и осложнений со стороны органа зрения.

Рисунок 2. Основные функции ДПНЖК (АК и ДГК)

Современный жировой компонент с включением АҚ и ДГК способствует:

- оптимальному развитию сетчатки глаза, формированию зрительной функции и остроты зрения ребенка;
- психомоторному / интеллектуальному развитию;
- становлению механизмов иммунной регуляции, регуляции воспалительного ответа.

## **L-карнитин**

L-карнитин – это специфическое азотсодержащее вещество, способствующее транспортированию длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, где происходит процесс  $\beta$ -окисаации. Таким образом, недостаточность L-карнитина ведет к нарушению утилизации жирных кислот.

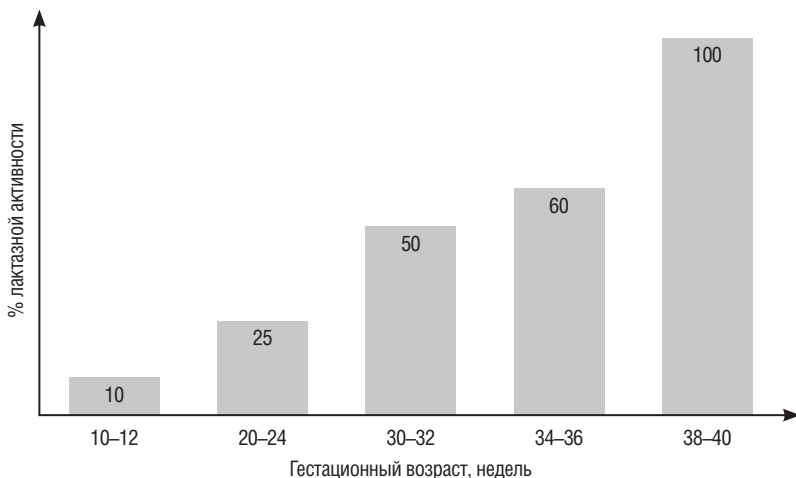
Карнитин в норме синтезируется организмом из лизина и метионина, а также содержится в грудном молоке. У новорожденных детей снижена активность энзимов, отвечающих за синтез карнитина. Поэтому смеси для новорожденных и тем более недоношенных детей, находящихся на искусственном вскармливании, должны обязательно содержать карнитин. В 100 г PreNan с ДЦ ПНЖК содержится 11 мг L-карнитина, что способствует более полной утилизации незаменимых жирных кислот.

## **Углеводный компонент**

Углеводы являются важным источником энергии в питании новорожденных. Основной углевод грудного молока – лактоза – способствует формированию бифидофлоры, абсорбции и усвоению кальция, фосфора и других минералов. Однако у недоношенных детей интестинальная лактазная активность несколько снижена. В гестационном возрасте 30 недель она составляет 50%, а в 20 недель развития – только 25% (рисунок 3). Снижение количества лактозы благоприятно в случаях ее неполного усвоения, что часто наблюдается у недоношенных детей. Поэтому желательно, чтобы смесь для недоношенных детей содержала более низкое количество лактозы в сравнении со стандартными смесями.

65% углеводного компонента PreNan с ДЦ ПНЖК представлено лактозой и 35% – мальтодекстрином, углеводом с высокой энергетической плотностью и низким осмолярным эффектом, что снижает часто-





**Рисунок 3. Процент лактазної активності в залежності від гестаційного віку (Antonowicz I., Leberthal E.)**

ту виникнення діареї, синдрому мальабсорбції і некротического ентероколіта.

Мальтодекстрин перетравлюється глюकोамілазою, ферментом, добре представленим в кишечнику новонародженого. В результаті вуглеводний компонент PreNan с ДЦ ПНЖК сприяє:

- становленню інтестинальної мікрофлори з превалюванням бифідобактерій;
- зниженню осмолярності суміші, що робить її безпечною для нирок;
- зниженню ризику виникнення некротического ентероколіта.

## **Вітаміни, мікроелементи і мінеральні речовини**

Дві треті загального вмісту мінеральних речовин накопичуються в період останніх двох місяців вагітності. Восполнення депо мінеральних речовин у недоношених дітей – завдання непросте. Наприклад, абсорбція кальцію і фосфору становить у них в найкращому випадку 50–70%. Разом з фосфором кальцій є домінуючим мінералом в організмі. 99% Ca і 80% P містяться в кістковій тканині.

Для эффективной абсорбции из питания важно не только следовать рекомендуемым количественным нормам, но и соблюдать соотношение Са и Р.

Например, высокий потребляемый уровень Са без необходимого количества Р ведет к гиперкальциурии и недостаточному депонированию Са в костной ткани. В то же время высокое потребление Р может привести к гипокальциемии и неонатальной тетании.

Согласно рекомендациям Комитета по питанию недоношенных ESPAGAN, соотношение Са и Р в питании должно составлять 1,4–2,0, тогда как оптимальное соотношение Са и Р в PreNan с ДЦ ПНЖК составляет 1,8, что способствует улучшенной минерализации костной ткани.

В 1998 году UNICEF было объявлено 4 пандемических витаминно-минеральных дефицита: железо, йод, витамин А и цинк.

Поскольку недоношенные дети особенно подвержены риску развития подобных дефицитов, содержание витаминов, микроэлементов и минеральных веществ в специальных смесях должно соответствовать специфическим потребностям таких детей.

PreNan с ДЦ ПНЖК содержит все необходимые витамины и микроэлементы с учетом последних рекомендаций.

Смесь содержит витамин D в количестве, необходимом для профилактики развития рахита у недоношенных (800 МЕ в 1 литре готовой смеси).

Железо в количестве 12 мг/л готовой смеси в сочетании с витамином С, фолиевой кислотой, витамином В<sub>12</sub> обеспечивает профилактику анемии у недоношенных.

Цинк является внутриклеточным элементом, который принимает участие в работе более 100 ферментативных систем. Хорошо изучены его каталитическая, структурная, регуляторная функции. В отраслевой литературе описаны случаи дефицита цинка у недоношенных детей. В основном, дефицит был связан с низким содержанием Zn в молочных смесях и с неадекватным соотношением железа и цинка (2,7). Согласно рекомендациям ESPAGAN содержание цинка в смесях для недоношенных детей должно составлять от 0,05 мг до 1,1 мг/100 ккал. PreNan с ДЦ ПНЖК содержит цинк в количестве 0,8 мг/100ккал (6,4 мг/л), что соответствует этим рекомендациям. Отношение железа к цинку составляет 1,9, что не снижает абсорбции цинка.

Смесь обогащена селеном, ключевым компонентом среди участвующих в работе системы антиоксидантной защиты клеточных мембран. Содержание йода в PreNan с ДЦ ПНЖК достаточно для

профілактики йодной недостаточности у недоношенных детей, что важно в условиях нашего региона.

## **Сроки и методы кормления глубоконедоношенных детей**

Глубоконедоношенных детей с массой тела – 1000–1500 г – обычно вскармливают через зонд. Особую сложность представляет вскармливание глубоконедоношенных детей, родившихся с очень низкой массой тела – менее 1000 г – и гестационным возрастом 25–28 недель. Эти дети, как правило, нуждаются в комбинированном энтеральном и парентеральном питании, причем доля каждого из способов питания в общем объеме должна подбираться строго индивидуально. Однако независимо от гестационного возраста новорожденного и его массы тела полное парентеральное питание назначается лишь при очень тяжелом состоянии ребенка, а также при язвенно-некротическом энтероколите, некоторых аномалиях ЖКТ. При первой же возможности (стабилизация состояния, тенденция к улучшению) необходимо с большой осторожностью вводить хотя бы минимальный объем энтерального питания.

Многие неонатологи считают нефизиологичным полностью лишать энтерального питания даже очень незрелого ребенка или новорожденного в крайне тяжелом состоянии. Существует понятие о минимальном энтеральном питании при проведении полного парентерального питания. В результате введения небольших объемов (4–8 мл/кг/сутки) стимулируется выброс гормонов кишечника, улучшается его моторика, не страдает кишечная стенка, что способствует нормальному развитию и полноценному функционированию ЖКТ в дальнейшем.

*Подано мовою оригіналу*

## **Використання ліпосомальної форми препарату фосфатидилхоліну в лікуванні респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених**

**Резюме.** В статті наведено дані про використання ліпосомальної форми препарату фосфатидилхоліну (ліпіну) інгаляційним способом в комплексному лікуванні недоношених новонароджених з РДС. Використання ліпіну зменшує необхідність повторного введення препаратів екзогенного сурфактанту, зменшує клінічні прояви РДС, знижує ризик виникнення респіраторних ускладнень.

Проблема респіраторного дистрес-синдрому (РДС) у недоношених новонароджених досі залишається однією з найбільш актуальних у неонатології. Розвиток неонатальної реаніматології привів до збільшення групи недоношених новонароджених з дуже малою та екстремально малою вагою, які виживають після пролонгованої вентиляційної підтримки і складають групу ризику з виникнення хронічних захворювань легень. РДС зустрічається тим частіше, що меншим є гестаційний вік, через що виникають патологічні стани, пов'язані з незрілістю систем дихання, кровообігу та ЦНС [2]. В основі патогенезу РДС лежить дефіцит або незрілість сурфактанту. Сурфактант, завдяки основному фосфоліпиду фосфатидилхоліну, знижує поверхневий натяг альвеол, що перешкоджає їх спаданню, захищає альвеолярний епітелій, поліпшує “відлипання” мокротиння і мукоциліарний кліренс, підвищує імунітет, зменшує проникливість стінок альвеол. Для недоношених новонароджених характерним є перший тип РДС, який виникає внаслідок зміни кількості та якості легеневого сурфактанту. Навіть якщо патології пологів не було, РДС може розвинутися за рахунок синтезу незрілого сурфактанту, кількість та якість якого може змінюватися під впливом бага-

тьох факторів. Дефіцит та незрілість сурфактанту впливає на ефективність газообміну, збільшує легеневу гіпертензію, внаслідок чого виникає гіпоксія і гіперкапнія, які, у свою чергу, підтримують легеневу гіпертензію, що веде до послаблення синтезу сурфактанту, тобто виникає замкнене коло. Хронічна внутрішньоутробна гіпоксія посилює та продовжує цей процес. Другий тип розвитку РДС – це зниження можливості пневмоцитів «лавиноподібно» синтезувати сурфактант одразу після народження дитини. Частими причинами розвитку цього варіанта є асфіксія, аспіраційний синдром, тяжка пологова травма, діафрагмальна кила, кесарів розтин, тяжкі метаболічні розлади, вродженні вади серця та ін. Третій варіант розвитку РДС (змішаний) – поєднання попередніх двох його різновидів. За даними кокрейновських оглядів [4], традиційна антенатальна профілактика РДС кортикостероїдами не завжди є ефективною. Рандомізоване багатofакторіальне дослідження (crowley, 2001) показало неефективність застосування дексаметазону у вагітних для профілактики розвитку РДС у недоношених новонароджених.

Сьогодні основними методами лікування РДС є респіраторна підтримка та введення препаратів екзогенного сурфактанту. Лікувальна тактика спрямована на підвищення кількості альвеолярного сурфактанту, що досягається ендотрахеальною інстиляцією екзогенного сурфактанту, посиленням його ендогенного біосинтезу та пригніченням кліренсу сурфактанту [3]. Останніми роками широко застосовується у лікуванні новонароджених аерозольна терапія на тлі респіраторної підтримки та профілактики патології системи дихання. Мета інгаляційної терапії – депонувати адекватну дозу специфічного лікувального засобу в дихальних шляхах для досягнення високого локального клінічного ефекту і запобігання тяжких системних побічних ефектів (wildhaber, 1998). До засобів із сурфактантпротекторною дією належать препарати фосфатидилхоліну. Ліпосомальною формою природного фосфатидилхоліну є препарат ліпін. Згідно з інформацією, викладеною у фаховій літературі, основними функціями ліпідів є відновлення та стабілізація складу і структури біологічних мембран, забезпечення енергією метаболічних реакцій, гальмування процесів перекисного окислення ліпідів, стабілізація активності антиоксидантних систем [4]. Також фосфоліпіди здатні знижувати ступінь тяжкості структурних пошкоджень внутрішньоклітинних органел, оптимізувати скоротливу активність міофібрил. Ендотрахеально та інгаляційно введений ліпін сприяє збереженню легеневого сурфактанту, внаслідок чого покращується легенева та альвеолярна вентиляція, а також виконує антигіпоксичну дію, при-

скорює дифузію кисню з легень у кров та з крові у тканини, нормалізує процеси тканинного дихання, здійснює бронхолітичну та муколітичну дію. Ліпін<sup>®</sup> не порушує функціональної діяльності органів та систем організму, не є токсичним [1].

**Мета дослідження.** Вивчити ефективність інгаляційного використання ліпосомального препарату Ліпіну<sup>®</sup> у лікуванні недоношених новонароджених з РДС, які перебували у відділенні інтенсивної терапії новонароджених та відділенні виходжування недоношених новонароджених Луганського міського пологового будинку.

**Об'єкт та методи дослідження.** Під нашим спостереженням перебували 30 недоношених новонароджених з РДС. Гестаційний вік становив: 28 тижнів і менше – 5 (16,7%) дітей, 29–30 тижнів – 8 (26,7%), 32–34 тижні – 13 (43,3%), 35–37 тижнів – 3 (10%) та 1 (3,3%) доношена дитина. Середня вага тіла при народженні становила 1900–2000 г. Дітей було поділено на групи залежно від призначеної терапії: I група – основна, в якій дітям проводили ШВЛ, вводили препарат екзогенного сурфактанту з подальшим призначенням Ліпіну<sup>®</sup> (12 новонароджених); II група – діти, яким було призначено ШВЛ та екзогенний сурфактант (15 новонароджених). У 3 новонароджених було діагностовано респіраторні розлади легкого ступеня. Ці діти не потребували ШВЛ та препаратів екзогенного сурфактанту, тому їм в якості сурфактантпротектора було призначено інгаляційний Ліпін<sup>®</sup>, який вводили за допомогою небулайзера. Мала кількість таких спостережень не дала змоги сформувати із цих дітей окрему групу. Ліпін<sup>®</sup> вводили у відділенні інтенсивної терапії ендотрахеально в дозі 10–15 мг/кг/добу під час ШВЛ та інгаляційним шляхом за допомогою небулайзера у відділенні для виходжування недоношених у дозі 100 мг/кг/добу. Спостереження за новонародженими з РДС та оцінювання ефективності терапії проводили згідно із загальноприйнятими стандартами моніторингу новонароджених з респіраторними розладами: колір шкірних покривів, екскурсія грудної клітки, наявність дихальних шумів, хрипи над легеньми, моніторинг сатурації гемоглобіну, моніторинг ЧСС, вимірювання тиску на вдиху та видиху, розрахунок легеневого опору. Реєстрували такі параметри, як частота дихання (F), вентиляція легень за хвилину (VT), співвідношення вдих – видих (I : E), позитивний тиск на кінець видиху, тиск вдиху PS.

**Результати дослідження.** При аналізі даних анамнезу виявлялась соматична патологія у матерів, у тому числі цукровий діабет – 2 (6,7%); пієлонефрит – 3 (10%); ВСД – 4 (13,3%); ожиріння – 2 (6,7%); дифузний вузлуватий зоб – 3 (10%); хронічний холецист-

тит – 2(6,7%) та міокардит – 1 (3,3%). Всі діти народилися на тлі патологічного перебігу вагітності: загроза переривання вагітності – 30 (100%); гестози різного ступеня тяжкості (набряки – 2 (6,7%), прегестоз 1 (3,3%), преeklampsія – 10 (33,3%); поєднаний гестоз – 1 (3,3%); анемії вагітних – 10 (30%); фетоплацентарна недостатність – 3 (10%); хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода – 29 (96,7%). Також було виявлено обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез: штучні пологи в анамнезі 5 (16,7%); самоаборти – 3 (10%); антенатальна смерть плода в анамнезі – 2 (6,7%); позаматкова вагітність в анамнезі 1 (3,3%); вагініт – 3 (10%); сальпінгофарит – 4 (13,3%); ерозія шийки матки – 1 (3,3%); міома матки – 1 (3,3 %); абсцес бартолінієвої залози – 1 (3,3%); кондиломатоз – 1 (3,3%). Особливостями пологів у матерів обстежених дітей були: кесарів розтин 11 (36,7%); тривалий безводний період – 6 (20%); багатоплідна вагітність – 3 (10%); передчасні пологи – 29 (96,7%).

Стан після народження характеризувався як задовільний у 1 (3,3%) дитини, середнього ступеня тяжкості – у 6 (20%), тяжкий у – 23(76,7%) дітей. Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині у трьох групах дітей становила – 5–6 балів, на 5 хвилині у 1-й групі дітей – 7 балів, а у 2-й групі – 7–8 балів. Оцінка за шкалою Сильвермана у всіх трьох групах становила 5–6 балів. У 1-й групі спостереження переважав I тип РДС – 8 новонароджених, II тип був у 1 новонародженого та змішаний – у 3 дітей. В II групі спостереження також переважав I тип РДС – 10 новонароджених, II тип – у 2 та змішаний – у 3 дітей. Оцінка за шкалою Downes у хворих I групи спостереження становила 6 балів, що свідчить про тяжкий стан дихальних розладів, в II групі – 5 балів, що свідчить про РДС середнього ступеня тяжкості. Тривалість перебування на ШВЛ I групи новонароджених становила 144 години, II групи – 192 години. У обстежених дітей також було діагностовано: ВЖК – 6 (23%), некротичний ентероколіт – 1 (3,3%), ішемічно-гіпоксичне пошкодження ЦНС – 25 (83,3%), синдром дезадаптації серцево-судинної системи – 29 (96,7%), ранню неонатальну анемію – 5 (16,7%), відкрите овальне вікно – 3 (10%), дисплазію колінних суглобів – 1 (3,3%), внутрішню гідроцефалію – 2 (6,7%), генералізовану внутрішньоутробну інфекцію (гнійний менингіт, вентикуліт) – 1 (3,3%), гемолітичну хворобу 2 (6,7%), діабетичну фетопатію – 1 (3,3%), трахеобронхіт – 2 (6,7%), вентилятор-асоційовану пневмонію – 1 (3,3%).

Початкові параметри ШВЛ були такі: VT (мл/гк) – 4,0; PIP – 20; PEEP – 5; FIO2 – 70; CD – 0,19; CMD – 0,19; SPO2 – 89; АД CP – 25;

MOD (мл/хв/кг) – 210; ЧД – 55; TIN – 0,35, дихальний об'єм 4–6 мл/кг. Всім дітям перших двох груп вводили ендотрахеально препарати екзогенного сурфактанту в перші 12 годин життя. Параметри ШВЛ після використання екзогенного сурфактанту змінювалися: VT (мл/гк) – 4,6; PIP – 18; PEEP – 4; FIO<sub>2</sub> – 35; CD – 0,35; CMD – 0,35; SPO<sub>2</sub> – 93; АД СР – 35; MOD (мл/хв/кг) – 290; ЧД – 50; TIN – 0,38. Параметри ШВЛ після використання екзогенного сурфактанту та Ліпіну® змінювалися на: VT (мл/гк) – 4,8; PIP – 18; PEEP – 3; FIO<sub>2</sub> – 33; CD – 0,37; CMD – 0,35; SPO<sub>2</sub> – 95; АД СР – 35; MOD (мл/хв/кг) – 290; чд – 48; tin – 0,39. Одна дитина з II групи спостереження отримувала екзогенний сурфактант двічі. Середній час перебування на ШВЛ в I групі немовлят становив 144 години, у II групі – 192 години. Тривалість використання «жорстких» параметрів ШВЛ у дітей I групи була меншою, ніж у дітей II групи. З урахуванням позитивної клінічної динаміки ШВЛ було переведено на допоміжну вентиляцію легень (CPAP). Критерії переходу на допоміжну вентиляцію легень були такі: відновлення спроб самостійного дихання, стабілізація показників центральної та периферійної гемодинаміки, стабілізація показників газового складу крові та метаболізму. Перехід від ШВЛ до самостійного дихання здійснювали поетапно. Показанням до повного припинення респіраторної підтримки було самостійне дихання без ознак дихальної недостатності у новонароджених, яким робили допоміжну вентиляцію легень в режимі CPAP.

Перебіг постекстубаційного періоду був тяжким. У клінічній картині у 27 (90%) новонароджених спостерігалася виражена задишка, втягнення міжреберних проміжків та ретракція груднини. Западання тільки нижньої частини груднини було у 3 (10%) хворих, тобто у дітей з легким перебігом РДС. При перкусії у 29 (96,7%) новонароджених було виявлено звук із коробковим відтінком, у 1 (3,3%) – притуплення перкуторного звуку. При аускультатії виявлялося ослаблене дихання у 29 (96,7%) дітей та у 1 новонародженого (3,3%) з вентилятор-асоційованою пневмонією були вологі дрібнопухирчасті хрипи. Розлитий ціаноз спостерігався у 10 (33,3%), периоральний – у 20 (66,7%) немовлят.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічних проявів. У I та II групі дітей вже після 2–3 інгаляцій ліпіном зникала необхідність постійної кисневої терапії через носову канюлю. Нормалізація аускультативної та перкуторної картини в основній групі спостереження відбувалась на 5–6 діб раніше, ніж у II групі. Ціаноз у I групі дітей зникав на 4–5 діб раніше, ніж в II групі. Втягнення міжреберних проміжків та ретракція груднини в I групі зникали на



5–6 діб раніше, ніж у II групі дітей. Аналіз динаміки захворювання показав, що найбільш ефективним було використання Ліпіну® у лікуванні дітей з легким та середнім ступенем тяжкості РДС.

**Висновки:**

Ліпін, введений ендотрахеально виконує сурфактантпротекторну дію, що сприяє збереженню легеневого сурфактанту, покращує легеневу та альвеолярну вентиляцію, підвищує швидкість транспортування кисню через біологічні мембрани. Ліпосомальний препарат Ліпін® сприяє газообміну в легенях, покращує дифузну здатність легень та сприяє корекції респіраторній гіпоксії.

Ендотрахеальне введення фосфатидилхоліну (Ліпіну®) в окремих випадках попереджає необхідність повторного введення препаратів екзогенного сурфактанту, скорочує термін перебування новонароджених на ШВЛ.

Застосування Ліпіну® в комплексній терапії РДС у недоношених новонароджених може знижувати ризик виникнення респіраторних ускладнень чи зменшувати тяжкість їх перебігу.

Враховуючи властивості ліпосомальної форми фосфатидилхоліну та позитивну клінічну динаміку захворювання, призначення Ліпіну® є патогенетично обґрунтованим при лікуванні РДС у недоношених новонароджених.

**Б. О. Безкаравайний, М. І. Когутницька,  
Г. І. Репіна\*, К. В. Ковшик**  
**Луганський державний медичний університет**  
*\* Луганський міський пологовий будинок*

**Резюме.** В статье приведены данные о применении липосомальной формы препарата фосфатидилхолина (липина) ингаляционным путём в комплексном лечении недоношенных новорожденных с РДС. Применение липина уменьшает клинические проявления РДС, снижает необходимость повторного применения препаратов экзогенного сурфактанта, снижает риск возникновения респираторных осложнений.

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, респираторный дистресс-синдром, липин.

**Summary.** The article contains data about using of lipin by inhalations for respiratory distress syndrome treatment in preterm newborns. Effectiveness of lipin was shown. Clinical features of rds decreased, the

secondary using of artificial surfactant was prevented, respiratory's complications weren't found.

Key words: preterm newborn, respiratory distress syndrome, lipin

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дудниченко А. С., Краснопольский Ю. М., Швец В. И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. – Харьков. – Издательская группа «Ракаревелла». – 2001. – 144с.
2. Сулима Е. Г., Тышкевич В. Н., Бургал С. М. и др. Использование лазолвана в комплексном лечении РДС у новорожденных с очень низкой массой тела. – Матеріали IV конгресу неонатологів України «Актуальні питання неонатології». – Київ. – 2006. – С.152–155.
3. Шманли Ж., Вауер Р., Бохм Б. Медицина світу. – 2004. – Том XVII. – 8 с.
4. Ng gyt, da silva o, ohlsos a bronhodilators for the prevention and treatment of chonic lung disease in preterm infants. // Cochrane review in the cochrane library 2003, issue 3.

