

ГІПОКСИЧНЕ УРАЖЕННЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ: ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА МОЖЛИВОСТІ БІОРЕГУЛЯЦІЙНОЇ КОРЕКЦІЇ

Ю.Д. Годованець¹, С.С. Ткачук¹, М.А. Гулій², С.В. Гірін²

¹ – Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

² – Українська Академія Біологічної Медицини, м. Київ, Україна

Ключові слова:

новонароджений,
гіпоксія, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, неонатальна енцефалопатія, енергетичний обмін, вільнорадикальне окиснення, антиоксидантний захист, біорегуляційна корекція.

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, № 4 (78). С. 20 - 32.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.3

E-mail:
yul.godovanets@gmail.com

Прогнозування стану здоров'я та якості життя у дитячому віці визначається благополуччям внутрішнього розвитку плода, особливостями пологів у матері, а також характером адаптації після народження. Універсальним фактором ушкодження організму плода і новонародженого за наявності перинатальних факторів ризику є гіпоксія. Внаслідок негативного впливу гіпоксії на організм розвивається гіпоксично-ішемічна енцефалопатія/неонатальна енцефалопатія, частота якої становить, залежно від рівня доходів населення, у різних країнах світу від 1,5 до 10-20 випадків на 1000 живонароджених. Обговорення аспектів терапевтичної корекції патологічних станів періоду новонародженості з урахуванням клініко-молекулярних аспектів їх формування є важливим, оскільки спрямоване на запобігання віддалених наслідків гіпоксичних уражень у подальші роки життя.

Мета роботи – визначити ефективність засобів біорегуляційної корекції при лікуванні новонароджених із різними формами перинатальної патології, у патогенезі яких наявне гіпоксичне ураження, на підставі динаміки клініко-лабораторного спостереження з оцінкою, окрім загальноприйнятих критеріїв, показників стану енергетичного обміну, системи вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту організму.

Матеріали і методи. Проведено одноцентрове когортне проспективне дослідження 60 доношених новонароджених дітей, з яких 30 пацієнтам призначено традиційний курс лікування (I група), відповідно у 30 новонароджених, окрім загальноприйнятого терапевтичного комплексу, застосовували препарати біорегуляційної корекції, зокрема Траумель С, Коензим Композитум та Церебрум Композитум Н (II група). Контрольну групу для порівняльної оцінки показників додаткових методів обстеження сформували з 30 здорових новонароджених дітей (III група). Додаткові методи обстеження новонароджених містили: комплекс показників енергетичного обміну, системи вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту організму. Обстеження дітей здійснено за інформаційної згоди батьків пацієнтів. Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження проведено з використанням програми Statistica (StatSoft Inc., USA, 2010).

Результати. Динамічне спостереження за новонародженими груп порівняння, з урахуванням відмінностей призначеного лікування, показало більшу ефективність терапевтичної корекції у дітей, які отримували, поряд із традиційними, засоби біорегуляційної корекції. Використання зазначеної групи препаратів зменшувало терміни лікування новонароджених, що засвідчує про кращі можливості адаптації організму після народження за умов перенесеної гіпоксії за рахунок стабілізації енергетичного обміну та зменшення оксидативного стресу і сприяє стабілізації стану у гострому періоді захворювання та знижує ризик віддалених наслідків патології.

Висновки. 1. Дослідження клініко-молекулярних механізмів гіпоксичного ураження організму у новонароджених за умов перинатальної патології потребує комплексного підходу для підвищення ефективності методів діагностики та лікування. 2. Актуальним діагностичним напрямком для своєчасного виявлення метаболічних порушень є визначення показників енергетичного обміну, вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту організму, що надає змогу своєчасного призначення терапевтичної корекції, спрямованої на покращення мітохондріального окиснення, збереження структури і функції клітинних мембран. 3. Перспективним напрямком є вивчення доцільності включення до комплексу лікування новонароджених при гіпоксичному ураженні організму засобів біорегуляційної корекції, об'єктом дії якої вважаємо активацію власних регулюючих захисних механізмів, спрямованих на формування

ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ БИОРЕГУЛЯЦИОННОЙ КОРРЕКЦИИ*Ю.Д. Годованец, С.С. Ткачук, М.А. Гулий, С.В. Гирин*

Прогноз формирования здоровья и качества жизни в детском возрасте определяется благополучием внутриутробного развития плода, особенностями родов у матери, а также характером адаптации после рождения. Универсальным фактором повреждения организма плода и новорожденного при наличии перинатальных факторов риска является гипоксия. Вследствие негативного влияния гипоксии на организм развивается гипоксически-ишемическая энцефалопатия/неонатальная энцефалопатия, частота которой составляет, в зависимости от уровня доходов населения, в разных странах мира от 1,5 до 10-20 случаев на 1000 живорожденных. Обсуждение аспектов терапевтической коррекции патологических состояний периода новорожденности, с учетом клинико-молекулярных аспектов их формирования, является важным с точки зрения предотвращения отдаленных последствий гипоксических поражений в последующие годы жизни.

Цель работы – определить эффективность средств биорегуляционной коррекции при лечении новорожденных с различными формами перинатальной патологии, в патогенезе которых имеется гипоксическое поражение, на основании динамики клинико-лабораторного наблюдения с оценкой, кроме общепринятых критериев, показателей состояния энергетического обмена, системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты организма.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое когортное проспективное исследование 60 доношенных новорожденных детей, из которых 30 пациентам был назначен традиционный курс лечения (I группа), соответственно у 30 новорожденных, кроме общепринятого терапевтического комплекса, использовали препараты биорегуляционной коррекции, в частности Траумель С, Коэнзим Композитум и Церебрум Композитум Н (II группа). Контрольную группу для сравнительной оценки показателей дополнительных методов обследования составили 30 здоровых новорожденных детей (III группа). Дополнительные методы исследования новорожденных включали: комплекс показателей энергетического обмена, системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы защиты организма. Обследование детей осуществлено с согласия родителей пациентов. Статистический анализ полученных результатов исследования был проведен с использованием программы Statistica (StatSoftInc., USA, 2010).

Результаты. Динамическое наблюдение за новорожденными групп сравнения, с учетом отличий назначенного лечения, показало большую эффективность терапевтической коррекции у детей, получавших, наряду с традиционными, средства биорегуляционной коррекции. Использование указанной группы препаратов уменьшало сроки лечения новорожденных, что свидетельствует о лучших возможностях адаптации организма после рождения при перенесенной гипоксии за счет стабилизации энергетического обмена и уменьшения оксидативного стресса, способствует стабилизации состояния в остром периоде заболеваний и снижает риск отдаленных последствий патологии.

Выводы. 1. Исследование клинико-молекулярных механизмов гипоксического поражения организма у новорожденных при перинатальной патологии требует комплексного подхода для повышения эффективности методов диагностики и лечения. 2. Актуальным диагностическим направлением для своевременного выявления метаболических нарушений является определение показателей энергетического обмена, свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты организма, что позволяет своевременно назначить терапевтическую коррекцию, направленную на улучшение митохондриального окисления, сохранение структуры и функции клеточных мембран. 3. Перспективным направлением является изучение целесообразности включения в комплекс лечения новорожденных при гипоксическом поражении организма средств биорегуляционной коррекции, объектом действия которых считается

Ключевые слова:

новорожденный, гипоксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, неонатальная энцефалопатия, энергетический обмен, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная защита, биорегуляционная коррекция.

Клиническая и экспериментальная патология
2021. Т.20, № 4 (78).
С. 20 - 32.

активация собственных регулирующих защитных механизмов, направленных на формирование кратковременной и длительной адаптации организма после рождения.

Key words:

newborns hypoxia, hypoxia-ischemic encephalopathy, energetic exchange, free-radical oxidation, antioxidant defense, bio-regulatory correction.

Clinical and experimental pathology 2021. Vol.20, № 4 (78). P. 20 - 32.

HYPOXIA NEONATORUM INVOLVEMENT: PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT AND BIOREGULATORY CORRECTION MEANS

Yu.D. Godovanets, S.S. Tkachuk, M.A. Gulii, S.V. Girin

Prognosis of the formation of health and life quality in childhood is determined by the successful intrauterine fetus development, specific features of the mother's labor, as well as character of adaptation after birth. Hypoxia is a universal factor of the fetus lesion and neonate at the presence of perinatal risk factors. Hypoxia –ischemic encephalopathy/neonatal encephalopathy, the frequency of which constitute, depending on the level of the population income in different countries from 1,5 till 10-20 cases per 1000 live-born, develops on account of the negative influence of hypoxia on the organism. Discussion of the therapeutic corrections of the pathological conditions of the newborn period taking into account clinical-molecular aspects of their formation is significant from the standpoint of the remote consequences prevention of the hypoxia lesions in the subsequent life years.

Purpose – to determine the efficacy of bio-regulatory correction means in the treatment of neonates with various forms of perinatal pathology, in the pathogenesis of whom there is hypoxic involvement, on the basis of dynamics of the clinical-laboratory observation with estimation, besides generally accepted criteria, indices of the energy metabolism condition, system of free –radical oxidation and antioxidant defense of the organism.

Material and methods. One-centered perspective investigation of 60 full-term newborns, 30 of whom were administered traditional course of treatment (group I), accordingly, 30 neonates, besides generally accepted therapeutic complex, used preparations of bio-regulatory correction, in particular, Traumel C, Coenzyme Compositum and Cerebrum Compositum H (group II), has been carried out. Control group for comparative evaluation of indices of the additional methods of investigation constituted 30 healthy neonates (group III). Additional methods of investigation of the neonates included: complex of energetic exchange indices, system of free-radical oxidation and anti-oxidation system of the body defense. Examination of children was fulfilled by parents' consent of the patients. Statistical analysis of the research results obtained was conducted using Statistica (StatSoftInc., USA, 2010) programme.

Results. Dynamic observation of the newborns of the groups of comparison, taking into consideration differences of the prescribed treatment, has shown great efficiency of the therapeutic correction in children, received, equally with traditional, means of bio-regulatory correction. The usage of the mentioned group of preparations reduced the terms of the newborns treatment, that is indicative of the better adaptation possibilities of the organism after birth at endured hypoxia at the expense of energetic exchange stabilization and reduction of oxidative stress, promoting stabilization of the state in acute period of the diseases and reducing remote pathology consequences.

Conclusions. 1. Investigation of the clinical-molecular mechanisms of hypoxia involvement of the organism in neonates in perinatal pathology requires complex approach to increase efficiency methods of diagnostics and treatment. 2. Determination of indices of energetic exchange, free-radical oxidation and antioxidant defense of the organism is an urgent diagnostic direction to reveal metabolic disorders, that enables to administer therapeutic correction in proper time, directed at improvement of mitochondrial oxidation, preservation of the structure and function of the cellular membranes. 3. Perspective direction is the studying of expediency of involvement of bio-regulatory correction means, the subject of which is activation of the own regulatory defense mechanisms, aimed at the formation of the short-term and prolonged adaptation of the organism after birth.

Вступ

Здоров'я дитини значною мірою визначається особливостями розвитку ембріона і плода в антенатальному періоді, характером пологів у матері, ступенем зрілості дитини при народженні,

а також перебігом раннього неонатального періоду [1]. У встановленні прогнозу формування наслідків перинатальної патології в дитини у подальші роки життя вагома роль належить аналізу реалізації факторів антенатального і перинатального ризику.

Важливе значення мають особливості формування короткочасної та довготривалої адаптації організму дитини після народження.

Універсальним фактором ушкодження організму плода і новонародженого, за наявності проблем гестаційного періоду та пологів у матері, є гіпоксія. За умов гіпоксії у дітей визначається висока ймовірність розвитку інвалідності у подальші роки життя. Зокрема, за даними літератури, у 5-10% випадків трапляється стійкий моторний дефіцит, у 20-50% – сенсорні або когнітивні порушення, які зберігаються до підліткового віку [2]. Метааналіз середньої частоти смертності й захворюваності, за даними семи досліджень, що включали 386 немовлят, засвідчив, що 5,9% усіх пацієнтів померли, 16,3% мали судому в неонатальному періоді, у 17,2% дітей діагностовано неврологічний дефіцит, при цьому в 14,2% випадків встановлено діагноз дитячого церебрального паралічу [3]. Внаслідок перенесеної гострої асфіксії у 1-18% пацієнтів виявлено тяжкі сенсомоторні розлади або проблеми у навчанні у віці 2-5 років, і лише 50-60% пацієнтів мали нормальний фізіологічний розвиток [4]. Серед неврологічних проблем у дітей виявлялися судоми, втрата слуху і порушення зору, мовні розлади, мікроцефалія та спастичність м'язів, що корелювали з тяжкістю перенесеної гіпоксії [5].

Наслідком гіпоксичного впливу на організм новонароджених є гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ)/неонатальна енцефалопатія (НЕ), що становить значну частку патології неонатального періоду, зокрема її частота у розвинених країнах світу становить приблизно 1,5 випадків на 1000 живонароджених. У країнах із низьким і середнім рівнем доходу населення показники сягають 10-20 на 1000 живонароджених дітей [6]. Незважаючи на досягнення перинатальної медицини останніх років, ГІЕ/НЕ залишається суттєвою причиною смертності, розвитку неврологічних ускладнень у гострому періоді, формування психо-неврологічних розладів та дитячої інвалідності у подальші роки життя [7].

Клініко-молекулярні основи формування ГІЕ активно обговорюються у сучасній науковій літературі [1,8]. Мозок новонародженої дитини має генетично детермінований комплекс реакцій на гіпоксію. Мова йде не тільки про посилення церебрального кровотоку, його перерозподіл між структурами мозку, а також про характерні зміни внутрішньоклітинного метаболізму, енергетичного обміну, зокрема порушення мітохондріального окиснення, недостатність системи антиоксидантного захисту організму, глутамінергічну ексайтотоксичність та апоптоз [6].

Стандартом лікування новонароджених із гестаційним віком ≥ 36 тижнів із ГІЕ помірного та тяжкого ступеня, за сучасними рекомендаціями, що мають достатню доказову базу, є терапевтична гіпотермія. Але, за доступними джерелами, зазначається лише часткова її ефективність – тільки у 50% новонароджених, яким був призначений цей вид лікування, досягнуто покращення стану [6,9]. Тому актуальним напрямком сучасної неонатології є Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, № 4 (78)

обговорення питань щодо доцільності використання у комплексі лікування і реабілітації новонароджених дітей груп перинатального ризику додаткових засобів фармакологічної корекції, спрямованих на відновлення регулювальних сил організму для активації власних адаптаційних механізмів у постнатальному періоді за умов негативного впливу гіпоксії.

Проблема метаболічної корекції є на сьогодні однією з найактуальніших у неонатології й педіатрії, зважаючи на досить обмежений перелік медикаментозних засобів, які мають, окрім доведеної ефективності, найменший коефіцієнт побічної дії на дитячий організм. Опубліковані дослідження є розрізненими, не дають достатнього уявлення про обґрунтованість та ефективність терапевтичної корекції із застосуванням алопатичних препаратів у немовлячому віці. Огляд світової літератури засвідчує про відсутність даних багатоцентрових рандомізованих досліджень, які б дали змогу включити певні групи фармакологічних засобів у протоколи ведення хворих. У цьому аспекті, на наш погляд, цікавим є проведення клініко-молекулярних досліджень щодо можливостей застосування препаратів біорегуляційної корекції (БРК) для нормалізації та активації власних захисних механізмів організму новонароджених і запобігання розвитку функціональної та органічної патології за умов гіпоксичного ураження.

Мета роботи

Визначити ефективність засобів біорегуляційної корекції при лікуванні новонароджених із різними формами перинатальної патології, у патогенезі яких наявне гіпоксичне ураження, на підставі динаміки клініко-лабораторного спостереження з оцінкою, окрім загальноприйнятих критеріїв, показників стану енергетичного обміну, системи вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту організму.

Матеріали і методи дослідження

Проведено одноцентрове когортне проспективне дослідження, що передбачало комплексне клініко-параклінічне обстеження 60 доношених новонароджених дітей, з яких 30 пацієнтів отримували загальноприйнятий курс лікування з урахуванням тяжкості перебігу захворювань (І група) та 30 новонароджених, яким, поряд з основними препаратами, у комплексі терапевтичної корекції були призначені препарати БРК – Траумель С, Коензим Композитум та Церебрум Композитум Н (ІІ група). Контрольну групу для порівняльної оцінки показників додаткових методів обстеження, які використовували у роботі, сформували з 30 здорових новонароджених дітей (ІІІ група). Критеріями формування контрольної групи новонароджених були: відсутність ознак клінічної дизадаптації протягом першого тижня життя та нормальні показники додаткових методів обстеження. Критеріями виключення були: гестаційний вік дітей при народженні, менший за 37 тижнів, маса тіла при народженні менша за 2500 г, неонатальний сепсис та

природжені аномалії розвитку.

Характеристика препаратів БРК:

Траумель С – препарат, який має протизапальну, анальгетичну, протиексадитивну, імунокоригуючу, репаративну дію, що базується на активації захисних сил організму та нормалізації порушених функцій за рахунок речовин рослинного та мінерального походження, що входять до його складу.

Коензим Композитум – препарат, що активізує та регулює ферментні системи циклу Кребса, усуває гіпоксію тканин, має метаболічну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну дію, покращує перебіг репаративних процесів. Дія препарату базується на активації захисних сил організму та нормалізації порушених функцій за рахунок речовин рослинного, мінерального походження, що входять до його складу.

Церебрум Композитум Н – препарат, який застосовується при комплексному лікуванні захворювань нервової системи функціонального та органічного походження, зокрема, енцефалопатії, затримки розумового та фізичного розвитку у дітей, неврозх, депресії, нейроциркуляторної дистонії, дитячого церебрального паралічу, розладів пам'яті.

Вище зазначені препарати були призначені новонародженим II групи, відповідно до клінічної симптоматики та тяжкості перебігу захворювань, із метою метаболічної корекції, поряд із комплексом загальноприйнятого лікування. Рекомендована доза становила 0,15-0,2 мл/кг маси 1 раз на добу доведено [10, 11, 12]

Порівняння ефективності лікування дітей у групах спостереження проводили за такими критеріями: загальний стан при народженні та в динаміці впродовж перших двох тижнів життя; перелік та час використання традиційних фармакологічних засобів; тривалість проведення оксигенотерапії; тривалість догляду в режимі кювету або на реанімаційному ліжку, кількість днів перебування новонароджених у відділенні інтенсивної терапії пологового будинку.

За статтю, гестаційним віком, даними фізичного розвитку при народженні, а також переліком нозологічних форм патології раннього неонатального періоду зазначені групи були зіставними. Середні показники маси тіла при народженні становили: у дітей I групи – 3550,0±116,88 г, у дітей II групи – 3472,2±101,07 г, у дітей III групи – 3,499,67±78,07, $p>0,05$; довжина тіла, відповідно, становила 54,1±0,28 см, 53,9±0,26 см і 53,0±0,61 см, $p>0,05$. Хлопчиків у групах порівняння було відповідно 20, 19 та 20 осіб (66,7%, 63,3% та 66,7%), дівчаток – 10, 11 та 10 осіб (33,3%, 36,7% та 33,3%).

Відповідність ознак морфо-функціональної зрілості гестаційному віку при народженні визначали за допомогою шкали Баллард та таблиць перцентилів. Для визначення стану здоров'я дітей проводили оцінку за бальною шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилини життя, вивчали особливості перебігу ранньої неонатальної адаптації. Оскільки патологія раннього неонатального періоду була неоднорідною, для уникнення непослідовності у трактуванні результатів використано загальний методологічний підхід, який передбачав розподіл

дітей у підгрупах не за нозологічними формами, а за ступенем тяжкості загального стану, відповідно до неонатальної шкали терапевтичних втручань (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, NTISS) [13].

У ході дослідження вивчено особливості соматичної патології, перебігу вагітності та пологів у матері, характеру адаптації новонароджених з урахуванням провідних клінічних синдромів та нозологічних форм, що обумовили тяжкість стану після народження.

Додаткові методи обстеження новонароджених включали: комплекс показників енергетичного обміну, системи вільнорадикального окиснення (ВРО) та антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) організму. Для цього до початку проведення комплексу терапевтичної корекції та по його завершенні у дітей здійснювали забір крові за допомогою системи VACUTEST®: у пробірку з ЕДТА-КЗ (для проведення гематологічних та цитохімічних досліджень), у пробірку з активатором згортання крові та гелем (для біохімічних досліджень).

Стан внутрішньоклітинного енергетичного обміну оцінювали шляхом визначення таких показників: у лімфоцитах крові: активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) (КФ 1.3.99.1) [14], гліцерол-3-фосфатдегідрогенази (ГФДГ) (КФ 1.1.99.5) [15] та НАДН-дегідрогенази (НАДНД) (КФ 1.6.5.3) [15]; у сироватці крові – глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Гл6ФДГ) (КФ 1.1.1.49) [16], концентрації лактату [17] та пірувату [18]. Використовуючи показники СДГ, ГФДГ та НАДНД, розраховували коефіцієнт аеробного дихання $(АД)=(СДГ-ГФДГ+НАДНД)/ГФДГ$, коефіцієнт електронно-транспортного ланцюжка (ЕТЛ) = $СДГ-ГФДГ+НАДНД$ [15].

Дослідження показників ВРО включали визначення рівня малонового діальдегіду (МДА) в еритроцитах [19], який є кінцевим продуктом пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), та ступеня окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у плазмі крові [20]. Стан АОСЗ оцінювали шляхом визначення вмісту HS-груп [22], рівня церулоплазміну (ЦП) [23], активності каталази (КТ) (КФ 1.11.1.6) [24], глутатіонредуктази (ГР) (КФ 1.8.1.7) [25], глутатіон-S-трансферази (ГлСТ) (КФ 2.5.1.18) [26] та глутатіонпероксидази (ГлП) (КФ 1.11.1.9) [27].

Активність аспартатамінотрансферази (АСТ) (КФ 2.6.1.1) та аланінамінотрансферази (АЛТ) (КФ 2.6.1.2) визначали за загальноприйнятими методиками [14].

Дослідження виконані на базі сертифікованої лабораторії ТОВ «Каскад-Медікал Референс Лабораторія UBI» (м. Київ, Україна).

Для статистичного аналізу результатів використано програму Statistica (StatSoftInc., USA, 2010). При нормальному розподілі величин (критерій Шапіро-Уїлка $>0,05$ при кількості досліджень ≥ 30) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (М) та похибки репрезентативності середньої

величини (m). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Обстеження дітей проводили з дотриманням основних положень Good Clinical Practice (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964–2008 рр.), Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.). Обстеження дітей здійснювалося за інформаційної згоди батьків, після попереднього пояснення мети, методів та обсягу лабораторних досліджень.

Результати та їх обговорення

Невтішні показники дитячої смертності в Україні значною мірою пояснюються погіршенням стану здоров'я жінок репродуктивного віку. Порівняльна характеристика частоти соматичної патології у матерів засвідчила, що найбільший відсоток, відповідно, у I та II групах, мали: анемію (36,7 та 33,3%, $p > 0,05$), патологію щитовидної залози (20,0 та 26,7%, $p > 0,05$), вегето-судинну дистонію (20,0 та 23,3%, $p > 0,05$), хронічний холецистит (16,7 та 13,3%, $p > 0,05$) і хронічний пієлонефрит (13,3 та 20,0%, $p > 0,05$). Перелік гінекологічних захворювань характеризувався перенесеним в анамнезі кольпітом (16,7 і 13,3%, $p > 0,05$) та хронічним аднекситом (10,0 та 6,7%, $p > 0,05$).

Ускладнення гестаційного періоду були пов'язані з плацентарною недостатністю (30,0 і 36,7%, $p > 0,05$), загрозою переривання вагітності (30,0 та 33,3%, $p > 0,05$), преєклампсією (16,7 і 13,3%, $p > 0,05$) та гестозами (10,0 і 6,7%, $p > 0,05$). Загалом обтяжений акушерський анамнез мали 46,7% жінок I групи та, відповідно, 53,3% жінок II групи спостереження, $p > 0,05$.

Плід, який розвивається в умовах антенатального неблагополуччя, має значно вищий ризик гіпоксичного пошкодження життєво важливих систем органів, а також підвищений ризик травматизації під час пологів. Діти від матерів, які мали прояви плацентарної недостатності, належать до групи ризику щодо розвитку порушень адаптації та тяжких форм перинатальної патології у постнатальному періоді.

При аналізі особливостей перебігу пологів у матерів груп спостереження відзначено значний відсоток патології у жінок I та II груп. Зокрема, у 6,7 та 10% випадках відзначена дискоординація пологової діяльності, $p > 0,05$; у 13,3 та 16,7% випадках – дистрес плоду, $p > 0,05$; амніотомія була проведена у 6,7 та 3,3% випадків, $p > 0,05$; епізіотомія – у 10,0 та 6,7% випадків, $p > 0,05$. Слід відзначити, що у 20,0 та 16,7% дітей виявлено обвиття пуповиною навколо шиї під час пологів, $p > 0,05$. Відповідно до груп спостереження у 6,7 та 10% випадків пологи були проведені шляхом кесарева розтину, $p > 0,05$.

Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, № 4 (78)

Частота випадків безводного проміжку в пологах тривалістю більше 6 годин, що визначається як один із провідних чинників ризику розвитку гіпоксії, була в жінок I та II груп, відповідно, у 20,0 та 23,3%, $p > 0,05$. У 10 випадках серед жінок I групи та у 12 випадках II групи спостерігалися навколоплідні води з домішками меконію, що становило, відповідно, 35,7% і 42,9%, $p > 0,05$.

Найбільш поширеним клінічним діагнозом у новонароджених I групи була неонатальна енцефалопатія – 17 дітей (56,7%), ознаками якої у 13 (43,3%) випадках виступав синдром пригнічення, обумовлений вегетативно-регуляторними механізмами та вегетативною дисфункцією з малим церебральним дефіцитом; у 4 (13,3%) випадках – синдром збудливості; у 14 випадках (46,7%) – синдром вегето-вісцеральної дисфункції. У 6 випадках (20,0%) був виставлений діагноз гострої асфіксії; у 4 дітей (13,3%) – синдром дихальних розладів змішаного генезу; у 3 випадках (10,0%) – гемолітична хвороба новонароджених (за системою АВО або Rh-фактором). У 17 дітей (56,7%) була визначена загроза реалізації внутрішньоутробного інфікування.

Тяжкість стану дітей II групи у 18 випадках (60,0%) була обумовлена неонатальною енцефалопатією, представленою у 12 дітей (40,0%) синдромом пригнічення, у 6 дітей (20,0%) – синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості; у 7 новонароджених (23,3%) – синдромом вегето-вісцеральних розладів. У 7 дітей (23,3%) діагностовано асфіксію, у 2 дітей (6,7%) – синдром дихальних розладів; у 3 дітей (10,0%) – аспіраційний синдром. Загрозу реалізації внутрішньоутробного інфікування виявлено у 12 дітей (40,0%).

Загальний стан дітей III групи (контрольної), незважаючи на наявність певного відсотка факторів ризику у матерів під час вагітності та пологів, залишався задовільним упродовж раннього неонатального періоду. Новонароджені I та II дослідних груп потребували невідкладних заходів в умовах відділення інтенсивної терапії, куди були переведені після народження, а також отримували відповідне лікування з урахуванням поставленого діагнозу. Метою терапевтичного лікування у дітей є відновлення та підтримка сталості основних функцій життєзабезпечення організму шляхом нормалізації газообміну, метаболічної корекції, відновлення об'єму циркулюючої крові та гемодинаміки, парентерального та ентерального харчування тощо.

Одним із найтяжчих проявів гіпоксичного ураження у новонароджених, що має суттєві віддалені наслідки, є ГПЕ. На початку ураження мозку, за умов гіпоксії внаслідок дефіциту надходження кисню до клітин і тканин, відбувається зменшення продукції АТФ, формується ексайтотоксичність, масивне надходження у клітини Ca^{2+} і лактацидоз – виникає первинна енергетична недостатність, а також гіповолемія та порушення кровообігу [28]. Зазвичай має місце поєднання цих явищ. Згодом рівень високоенергетичного фосфату швидко

відновлюється (латентна фаза), і через 6-48 год. після гіпоксії/ішемії настає вторинна фаза, у якій задіяні різноманітні патофізіологічні механізми, що беруть участь у розвитку неонатального ураження мозку (окиснювальний та нітрозативний стрес, запалення та ін.). Це призводить до загибелі клітин шляхом апоптозу або некрозу. З часом настає третинна фаза, яка характеризується динамічним процесом пошкодження мозку впродовж місяців і навіть років після перенесеної ГІЕ [29].

Вважають, що інтервал між первинною та вторинною енергетичною недостатністю, який триває кілька годин (терапевтичне «вікно»), дає змогу забезпечити ранній початок медичних втручань для зменшення потенційного пошкодження мозку. Якщо лікування вчасно не розпочате або відтерміноване, вторинна енергетична недостатність призводить до формування ГІЕ. У деяких немовлят третинна фаза ураження мозку виникає через наявність активних механізмів, що перешкоджають регенерації нейронів. Ці механізми включають запалення низького ступеня, порушення дозрівання олігодендроцитів, порушення нейрогенезу і росту аксонів, а також порушення синаптогенезу. Дефіцит мієліну та знижена пластичність можуть зберігатися протягом місяців або років після первинної травми [30].

На сьогодні існує небагато терапевтичних стратегій, здатних контролювати первинну енергетичну недостатність. Найпоширеніша з них – контрольована індукована гіпотермія, нейропротективний ефект якої пов'язаний, головним чином, зі зниженням метаболізму мозку (зниження на 5% для кожного градуса температури). Це обумовлено пригніченням кількох метаболічних шляхів, що компенсаторно запускаються після гострої гіпоксії. Однак дані літератури засвідчують лише про незначне зниження показників смертності та тривалості неврологічної дисфункції при використанні терапевтичної гіпотермії за умов ГІЕ у новонароджених [31, 32], а в окремих випадках, навпаки, вона може погіршити прогноз виживання, зокрема при наявності інфекції. З огляду на зазначене, існує нагальна потреба пошуку інших терапевтичних засобів, ефективних для лікування ГІЕ.

На нашу думку, актуальним напрямом лікування новонароджених з ГІЕ є використання препаратів, які здійснюють комплексний вплив на основні регулюючі системи організму, не мають додаткового токсичного навантаження та максимально наближені до натуральних природних інгредієнтів, тобто відповідають основним принципам БРК. Поєднання таких засобів зі стандартними рекомендованими методами лікування надає змогу розробити та запропонувати для використання в неонатології концептуально новий напрямок терапевтичної корекції гіпоксичного ураження у новонароджених дітей.

Спостереження за новонародженими груп порівняння показало, що у дітей II групи, яким призначено в комплексі лікування засоби БРК,

зменшення клінічних симптомів патології відбувалося на 2-3 доби раніше порівняно з дітьми, які отримували традиційне лікування. У II групі новонароджених серед проявів ГІЕ переважали симптоми помірного ступеня тяжкості. Зокрема, періодів збудження не відзначено; ознаки синдрому пригнічення були менш вираженими, виявлено тенденцію до більш раннього відновлення функцій ЦНС. У дітей цієї групи спостерігали покращення смоктального рефлексу та, відповідно, більш раннє відновлення маси тіла. Перебіг граничних станів суттєво не відрізнявся від здорових новонароджених дітей, клінічних ознак транзиторних порушень метаболізму не зафіксовано.

У дітей груп порівняння відзначено певні відмінності щодо тривалості використання традиційних фармацевтичних препаратів. Зокрема, у 13 новонароджених I групи та 14 новонароджених II групи застосовували препарати седативної дії, відповідно, 43,3 та 46,7% ($p > 0,05$). Однак у дітей, які отримували засоби БРК, було достатнім використання пероральної підтримуючої дози фенобарбіталу – 9 осіб (30,0%) та лише у 4 випадках був використаний ГОМК або сибазон доведено (13,3%). Використання седативних препаратів у новонароджених I групи було значно частішим, включало у 10 випадках призначення таких засобів, як сибазон, седуксен або ГОМК (33,3%), $p < 0,05$. Штучну вентиляцію легень проводили у дітей II групи, у середньому, впродовж $2,3 \pm 0,12$ діб, у дітей I групи – впродовж $7,3 \pm 0,4$ діб, $p < 0,05$. Тривалість використання оксигенотерапії у дітей II групи нараховувала $4,4 \pm 0,39$ доби, у новонароджених I групи – $8,0 \pm 0,4$ доби, $p < 0,05$.

Виходжування в режимі реанімаційного ліжка або кювезу при догляді за новонародженими II групи тривало, у середньому, $4,9 \pm 0,36$ діб на відміну від I групи – $8,5 \pm 0,43$ діб, $p < 0,05$. Терміни перебування у відділенні інтенсивної терапії пологового будинку у новонароджених обох груп суттєво не відрізнялися та становили $6,4 \pm 0,41$ діб у I групі спостереження та $6,3 \pm 0,42$ діб у II групі спостереження, $p > 0,05$.

Ключовою ланкою клітинної енергетики в організмі є мітохондрії, тому саме прогресуюча мітохондріальна дисфункція може призвести до енергодефіциту клітин, порушення багатьох важливих обмінних процесів, клітинного ушкодження та загибелі клітин за умов гіпоксичного ураження.

Результати визначення окремих показників енергетичного обміну у новонароджених груп порівняння представлені в таблицях 1, 2.

Аналіз динаміки показників енергетичного обміну у новонароджених, які отримували стандартну рекомендовану терапію, продемонстрував, що рівень лактату залишався підвищеним відносно показників контрольної групи; спостерігався дещо знижений рівень ГФДГ; до певної міри підвищилися, порівняно з показниками на 1-шу добу, значення рівня СДГ і НАДНД, при цьому залишаючись зниженими порівняно з показниками контрольної групи; суттєво зменшився коефіцієнт

Таблиця 1

Показники енергетичного обміну у новонароджених дітей I групи в динаміці спостереження

Показники	Контрольна група	I група	
		1 доба	12-14 доба
	M±	M±	M±
Лактат (ммоль/л)	6,2±0,31	7,7±0,39*	7,8±0,39*
ГФДГ (мкм ²)	2,2±0,11	2,7±0,12*	2,6±0,13*
СДГ (мкм ²)	9,1±0,46	4,7±0,25*	6,8±0,34 [#]
НАДНД (мкм ²)	14,8±0,74	8,6±0,43*	9,6±0,48 [#]
Коефіцієнт АД (у.о.)	6,3±0,32	7,8±0,39*	4,8±0,24 [#]
Коефіцієнт ЕТЛ (у.о.)	21,3±0,07	10,4±0,52*	13,4±0,67 [#]

Примітка: * – вірогідна відмінність показників порівняно з контролем, $p < 0,05$;
– вірогідна відмінність показників у дітей I групи в динаміці спостереження, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Показники енергетичного обміну у новонароджених дітей II групи в динаміці спостереження

Показники	Контрольна група	II група	
		1 доба	12-14 доба
	M±	M±	M±
Лактат (ммоль/л)	6,2±0,31	6,7±0,06*	4,9±0,25 [#]
ГФДГ (мкм ²)	2,2±0,11	1,0±0,05*	3,5±0,18 [#]
СДГ (мкм ²)	9,1±0,46	5,3±0,27*	10,2±0,39 [#]
НАДНД (мкм ²)	14,8±0,74	8,0±0,40*	16,3±0,78 [#]
Коефіцієнт АД (у.о.)	6,3±0,32	7,6±0,38*	6,1±0,31
Коефіцієнт ЕТЛ (у.о.)	21,3±0,07	13,8±0,69*	21,3±0,07 [#]

Примітка: * – вірогідна відмінність показників порівняно з контролем, $p < 0,05$;
– вірогідна відмінність показників у дітей II групи в динаміці спостереження, $p < 0,05$.

АД, а також мав деяке підвищення, порівняно з показником на 1-шу добу, коефіцієнт ЕТЛ, залишаючись при цьому значно нижчим відносно середнього показника контрольної групи. На нашу думку, отримані результати засвідчують, що, незважаючи на позитивну динаміку загального стану новонароджених, показники енергетичного обміну у цій групі залишалися недостатніми для формування стабільної адаптації після народження. Цей факт потребує значної уваги до дітей з урахуванням подальшого розвитку патології та оцінки ймовірності формування її віддалених наслідків з урахуванням перенесеної гіпоксії.

Аналіз результатів проведених досліджень у новонароджених II групи спостереження засвідчив суттєву позитивну динаміку показників енергетичного обміну при використанні, поряд із традиційним лікуванням, препаратів БРК. Зокрема, в динаміці спостереження у дітей було відзначено вірогідне зниження рівня лактату, суттєве підвищення показників ГФДГ, СДГ та НАДНД, нормалізувався коефіцієнт АД та коефіцієнт ЕТЛ.

Порівняння вище зазначених показників

енергетичного обміну у новонароджених, відповідно до груп спостереження, засвідчило значні відмінності. Зокрема, рівень лактату у новонароджених II групи був вірогідно нижчим порівняно з показниками I групи спостереження – відповідно, 4,9±0,25 та 7,8±0,39 ммоль/л, $p < 0,001$. Рівень ГФДГ у дітей I групи був 2,6±0,13 мкм², у дітей II групи – 3,5±0,18 мкм², $p < 0,001$; рівень СДГ, відповідно, 6,8±0,34 та 10,2±0,39 мкм², $p < 0,001$; рівень НАДНД – 9,6±0,48 та 16,3±0,78 мкм², $p < 0,001$. Коефіцієнт АД становив у новонароджених I групи 4,8±0,24 у.о., у дітей II групи – 6,1±0,31 у.о.; $p < 0,001$; коефіцієнт ЕТЛ, відповідно, 13,4±0,67 та 21,3±0,07 у.о., $p < 0,001$. Отже, з урахуванням порівняння показників енергетичного обміну в новонароджених груп дослідження відповідно до схем лікування, можна зробити висновок, що призначення засобів БРК, у комплексі з основними традиційними методами лікування, показало достатню ефективність.

За даними літератури, порушення енергетичного обміну у мітохондріях спричиняють активацію процесів ВРО. Феномен ішемії-реперфузії, що

виникає за умов перинатальної асфіксії, викликає збільшення продукції активних форм кисню (АФК), активацію ПОЛ, ОМБ та, відповідно, стимуляцію механізмів, що ініціюють апоптоз або некроз у клітинах, зокрема нервових [34]. Підвищення рівня АФК виявляється у новонароджених майже одразу після асфіксії (до 30 хв.) і може тривати декілька днів. Погано розвинені вроджені АОСЗ роблять ЦНС новонародженого дуже вразливою до несприятливого впливу окисного стресу [35]. Нейрозапалення та окисне пошкодження взаємодіють один з одним. АФК запускають активацію мікроглії і вивільнення прозапальних цитокінів з подальшим посиленням

утворення вільних радикалів. Контроль над цими ранніми механізмами ушкодження головного мозку обговорюється з урахуванням можливих напрямків нейропротективної терапії [36, 37].

Вивчення показників ВРО в організмі груп порівняння новонароджених показало значну активацію цього процесу на тлі зниження показників АОСЗ після народження у дітей, які мали клінічні ознаки дизадаптації в ранньому неонатальному періоді, відносно контрольної групи. Отримані дані у дітей І групи в динаміці спостереження представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Показники ступеня вільнорадикального окиснення ліпідів і білків та антиоксидантної системи захисту організму у новонароджених І групи

Показники	ІІІ група	І група	
		1 доба	12-14 доба
МДА, мкмоль/л	18,2±0,91	28,8±1,44*	20,8±0,97*#
ОМБ, Е/г білка	0,8±0,04	1,4±0,07*	1,2±0,06*
ЦП плазми, Е/1г білка	43,6±2,18	35,3±1,26*	37,3±0,44*#
КТ сироватки, Е/хв.1г білка	5,0±0,25	1,7±0,09*	4,3±0,22#
НС-групи плазми, мкмоль/1г білка	1,34±0,06	0,75±0,03*	1,2±0,06#
Г6ФДГ еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	6,3±0,32	11,9±0,60*	5,1±0,26#
ГГТ у плазмі крові, од/л	87,3±4,37	94,4±4,72*	89,1±4,46
ГСТ плазми, мкмоль/хв·мг білка	5,0±0,24	6,2±0,31*	5,4±0,27
ГП еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	96,2±4,81	132,6±6,63*	83,7±4,19#
ГР еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	3,5±0,18	1,9±0,10*	2,8±0,14#

Примітка: * – вірогідні відмінності порівняно з контролем, $p < 0,05$;

– вірогідні відмінності у динаміці спостереження, $p < 0,05$.

Дані табл. 3 показують, що при народженні у дітей І групи, порівняно зі значеннями у дітей групи контролю, відзначалося суттєве підвищення активності ВРО, зокрема рівнів МДА та ОМБ при зниженні показників ЦП, КТ, що підтверджує недостатність продукції цих ферментів АОСЗ організму за умов пологового оксидативного стресу. Вірогідно зниженим був рівень НС-груп плазми крові, підвищеними – показники Г6ФД, ГСТ, ГП еритроцитів, ГГТ та ГР плазми крові, що підтверджує, на нашу думку, більш адекватну активацію у доношених новонароджених ланки глутатіону та глутатіонзалежних ферментів, але при зменшенні рівня НС-груп плазми крові, що обумовлено підвищенням витрат за умов гіпоксичного впливу. Динаміка показників на фоні лікування показала підвищення активності показників ЦП і КТ при нормалізації також і рівня НС-груп плазми крові.

Результати вивчення активності ВРО та АОСЗ у груп новонароджених, які отримували в комплексі метаболічної корекції препарати БРТ, наведені в табл. 4.

Порівняльна оцінка ВРО та активності АОСЗ у дітей ІІ групи в динаміці спостереження показала певні відмінності динаміки середніх значень показників порівняно з результатами І групи. Отже, на 12-14 день життя у новонароджених ІІ групи вірогідно нижчими були показники ОМБ та МДА – відповідно, $18,5 \pm 0,93$ мкмоль/л та $1,1 \pm 0,06$ Е/г білка; у дітей І групи – $20,8 \pm 0,97$ мкмоль/л та $1,2 \pm 0,06$ Е/г білка, $p < 0,05$. Значно вищою при використанні, поряд із традиційним лікуванням, засобів БРК була активність ГП та ГР еритроцитів – $92,6 \pm 4,63$ та $3,2 \pm 0,16$ мкмоль/л/хв.. Нв у ІІ групі та $83,7 \pm 4,19$ і $2,8 \pm 0,14$ мкмоль/л/хв.. Нв у І групі, $p < 0,05$, при суттєвому підвищенні рівня НС-груп плазми крові – відповідно, $1,47 \pm 0,07$ та $1,2 \pm 0,06$ мкмоль/1 г білка у новонароджених ІІ та І групи, $p < 0,05$. Відзначено також позитивну тенденцію динаміки показників ЦП, КТ, Г6ФДГ, ГГТ та ГСТ, але відмінності відповідно до створених груп порівняння не були вірогідними.

Отже, динамічне спостереження за новонародженими, з урахуванням різних підходів до терапевтичної корекції, показало суттєві відмінності за основними показниками клініко-параклінічного

Таблиця 4

Показники ступеня вільнорадикального окиснення ліпідів і білків та антиоксидантної системи захисту організму у новонароджених II групи

Показники	III група	II група	
		1 доба	12-14 доба
	M±	M±	M±
МДА, мкмоль/л	18,2±0,91	27,8±1,39*	18,5±0,93 [#]
ОМБ, Е/г білка	0,8±0,04	1,4±0,07*	1,1±0,06
ЦП плазми, Е/1г білка	43,6±2,18	33,2±0,12*	44,3±0,44 [#]
КТ сироватки, Е/хв.1г білка	5,0±0,25	1,8±0,09*	4,9±0,25 [#]
НС-групи плазми, (мкмоль/1г білка	1,34±0,06	0,75±0,04*	1,47±0,07 [#]
Г6ФДГ еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	6,3±0,32	12,9±0,58*	6,1±0,26 [#]
ГГТ у плазмі крові, од/л	87,3±4,37	93,7±4,69*	86,1±4,31
ГСТ плазми, мкмоль/хв·мг білка	5,0±0,24	6,2±0,31*	5,2±0,26
ГП еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	96,2±4,81	138,5±6,93*	92,6±4,63 [#]
ГР еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	3,5±0,18	1,6±0,08*	3,2±0,16 [#]

Примітка: * – вірогідні відмінності порівняно з контролем, $p < 0,05$;
– вірогідні відмінності у динаміці спостереження, $p < 0,05$.

обстеження. Зменшення частоти та тривалості використання загальноприйнятих фармакологічних засобів при використанні препаратів БРК підтверджує нормалізацію енергетичного обміну, зменшення оксидативного стресу і, таким чином, покращення імунобіологічної адаптації організму дитини за умов патологічного пологового ОС, що надає додатковий шанс виживання та знижує ризик тяжких наслідків гіпоксії. Це підтверджує, на нашу думку, доцільність призначення засобів БРК при перинатальній патології та засвідчує необхідність проведення подальших досліджень для визначення місця та ролі зазначеного напрямку в комплексі надання медичної допомоги новонародженим при гіпоксичному ураженні. Враховуючи механізм дії препаратів БРК щодо активації регулюючих систем за умов пологового стресу та гіпоксії, вважаємо доцільним обговорення питань раннього початку терапії зазначеними препаратами у гострому періоді захворювань, а також під час проведення подальшого реабілітаційного лікування. Актуальним і доцільним є обговорення питань щодо використання засобів БРК у комплексі інтегративного лікування як одного із засобів відновлювальної терапії дітей з ураженнями ЦНС та інших систем органів для запобігання розвитку хронічних інвалідизуючих захворювань, які є наслідком перенесеної гіпоксії.

Висновки

1. Дослідження клініко-молекулярних механізмів гіпоксичного ураження організму у новонароджених за умов перинатальної патології потребує комплексного підходу для підвищення ефективності методів діагностики та лікування.

2. Актуальним діагностичним напрямком для

Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, № 4 (78)

своєчасного виявлення метаболічних порушень є визначення показників енергетичного обміну, вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту організму, що надає змогу своєчасного призначення терапевтичної корекції, спрямованої на покращення мітохондріального окиснення, збереження структури і функції клітинних мембран.

3. Перспективним напрямком є вивчення доцільності включення у комплекс лікування новонароджених при гіпоксичному ураженні організму засобів біорегуляційної корекції, об'єктом дії якої вважається активація власних регулювальних захисних механізмів, спрямованих на формування короткочасної та довготривалої адаптації організму після народження.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення особливостей енергетичного обміну, системи вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту організму у недоношених новонароджених дітей та особливостей використання препаратів біорегуляційної корекції за умов перинатальної патології.

Список літератури

1. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. Front Cell Neurosci [Internet]. 2017[cited 2022 Jan 17];11:78. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5420571/pdf/fncel-11-00078.pdf> doi: 10.3389/fncel.2017.00078
2. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. Pediatr Res. 2013;74(Suppl 1):50–72. doi: 10.1038/pr.2013.206

3. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):587–95. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.094
4. Dilenge ME, Majnemer A, Shevell MI. Long-term developmental outcome of asphyxiated term neonates. *J Child Neurol.* 2001;16(11):781–92. doi: 10.1177/08830738010160110201
5. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yoltan K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;366:2085–92. doi: 10.1056/NEJMoa1112066
6. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg.* 2020;120(2):277–88. doi: 10.1007/s13760-020-01308-3
7. Piešová M, Mach M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiological research.* 2020;69(2):199–213. doi: 10.33549/physiolres.934198
8. Northington FJ, Chavez-Valdez R, Martin LJ. Neuronal cell death in neonatal hypoxia-ischemia. *Ann Neurol.* 2011;69(5):743–58. doi: 10.1002/ana.22419
9. Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health.* 2018;23(4):285–91. doi: 10.1093/pch/pxu028
10. Годованець ЮД, Волосовець ОП, Кривопустов СП, Бабінцева АГ, Корнійчук ОВ, Шамугія БС. Спосіб лікування гіпоксичного ураження центральної нервової системи у новонароджених дітей. Інформаційний лист № 26. Київ: МОЗ України; 2005. 2 с.
11. Знаменська ТК, Годованець ОС. Сучасне лікування гіпоксичного ураження в новонароджених з ознаками морфофункціональної незрілості. Інформаційний лист № 203. Київ: МОЗ України; 2010. 2 с.
12. Знаменська ТК, Годованець ОС, Мещишен ІФ. Спосіб діагностики гіпоксичного ураження організму в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Реєстр галузевих нововведень. 2010;32-33:125-6.
13. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics.* 1993;91(3):617–23.
14. Меньшиков ВВ, редактор. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник. Москва: Медицина; 1987. 368 с.
15. Ягода АВ, Локтев НА, редакторы. Клиническая цитохимия. Ставрополь; 2005. 485 с.
16. Захарьин ЮЛ. Метод определения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы. *Лабораторное дело.* 1967;6:327–30.
17. Bergmeyer HU, editor. *Methoden derenzymatischen Analyse.* Berlin; 1970, p. 1536–9.
18. Бабаскин БС. Определение пировиноградной кислоты модифицированным методом Умбрайтга. *Лабораторное дело.* 1976;3:76–9.
19. Стальная ИД, Гаришвили ТГ. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В: Орехович ВН, редактор. *Современные методы в биохимии.* Москва: Медицина; 1977, с. 62–4.
20. Мещишен ІФ. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки крові). Буковинський медичний вісник. 1998;2(1):156–8.
21. Sedlak J, Lindsay RN. Estimation of total, protein-bound, and protein sulfhydryl group in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem.* 1968;25(1):192–205. doi: 10.1016/0003-2697(68)90092-4
22. Бойцова ЛВ. Участие глутатионтрансферазы и глутатион-деградирующих ферментов в процессах метаболизма ди-(2-хлоретил)-сульфида у крыс. *Сучасні проблеми токсикології.* 2003;2:55–8.
23. Колб ВГ, Камышников ВС. *Справочник по клинической биохимии.* Минск; 1982. 360 с.
24. Королюк МА, Иванова ЛИ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело.* 1988;1:16–9.
25. Howard SA, Hawkes WC. The relative effectiveness of human plasma glutathione peroxidase as a catalyst for the reduction of hydroperoxides by glutathione. *Biol Trace Elem Res.* 1998;61(2):127–36. doi: 10.1007/bf02784025
26. Habig HW, Pabst MJ, Jacoby W. Glutathione S-Transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem.* 1974;249(22):7130–9.
27. Геруш ІВ, Мещишен ІФ. Стан глутатионової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастроуденальної зони та дії настоянки ехінацеї пурпурової. *Вісник проблем біології та медицини.* 1998;7:10–5.
28. Arteni NS, Salgueiro J, Torres I, Achaval M, Netto CA. Neonatal cerebral hypoxia-ischemia causes lateralized memory impairments in the adult rat. *Brain Res.* 2003;973(2):171–8. doi: 10.1016/S0006-8993(03)02436-3
29. Baburamani AA, Ek CJ, Walker DW, Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? *Front Physiol* [Internet]. 2012[cited 2022 Jan 12];3:424. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493883/pdf/fphys-03-00424.pdf> doi: 10.3389/fphys.2012.00424
30. Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? *Lancet Neurol.* 2012;11(6):556–66. doi: 10.1016/s1474-4422(12)70058-3
31. Kracer B, Hintz SR, Van Meurs KP, Lee HC. Hypothermia therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in the state of California. *J Pediatr.* 2014;165(2):267–73. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.052
32. Kali GT, Martinez-Biarge M, Van Zyl J, Smith J, Rutherford M. Management of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy in a tertiary centre in South Africa. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(6):F519–23. doi: 10.1136/archdischild-2015-308398
33. Miller SL, Wallace EM, Walker DW. Antioxidant therapies: a potential role in perinatal medicine. *Neuroendocrinology.* 2012;96:13–23. doi: 10.1159/000336378
34. Bale G, Mitra S, de Roeper I, Sokolska M, Price D, Bainbridge A, et al. Oxygen dependency of mitochondrial metabolism indicates outcome of newborn brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019;39(10):2035–47. doi: 10.1177/0271678X18777928
35. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:61–72. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035
36. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol.* 2012;39(4):769–83. doi: 10.1016/j.clp.2012.09.009
37. Rousset CI, Baburamani AA, Thornton C, Hagberg H. Mitochondria and perinatal brain injury. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(Suppl 1):35–8. doi: 10.3109/14767058.2012.666398

References

1. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2017[cited 2022 Jan 17];11:78. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5420571/pdf/fncel-11-00078.pdf> doi: 10.3389/fncel.2017.00078
2. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res*. 2013;74(Suppl 1):50–72. doi: 10.1038/pr.2013.206
3. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):587–95. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.094
4. Dilenge ME, Majnemer A, Shevell MI. Long-term developmental outcome of asphyxiated term neonates. *J Child Neurol*. 2001;16(11):781–92. doi: 10.1177/08830738010160110201
5. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:2085–92. doi: 10.1056/NEJMoa1112066
6. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic–ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(2):277–88. doi: 10.1007/s13760-020-01308-3
7. Piešová M, Mach M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiological research*. 2020;69(2):199–213. doi: 10.33549/physiolres.934198
8. Northington FJ, Chavez-Valdez R, Martin LJ. Neuronal cell death in neonatal hypoxia-ischemia. *Ann Neurol*. 2011;69(5):743–58. doi: 10.1002/ana.22419
9. Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health*. 2018;23(4):285–91. doi: 10.1093/pch/pxy028
10. Hodovanets' YuD, Volosovets' OP, Kryvopustov SP, Babintseva AH, Korniiichuk OV, Shamuhii BS. Sposib likuvannia hipoksychnoho urazhennia tsentral'noi nervovoi systemy u novonarodzenykh ditei. *Informatsiinyi lyst № 26* [A method of treating hypoxic lesions of the central nervous system in newborns. Information letter № 26]. Kiev: MOZ Ukrainy; 2005. 2 p. (in Ukrainian)
11. Znamens'ka TK, Hodovanets' OS. Suchasne likuvannia hipoksychnoho urazhennia v novonarodzenykh z oznakamy morfo-funktsional'noi nezrilsti. *Informatsiinyi lyst № 203* [Modern treatment of hypoxic lesions in newborns with signs of morpho-functional immaturity. Information letter № 203]. Kiev: MOZ Ukrainy; 2010. 2 p. (in Ukrainian)
12. Znamens'ka TK, Hodovanets' OS, Meschyshen IF. Sposib diahnozyky hipoksychnoho urazhennia orhanizmu v ditei iz zatrymkoiu vnurishn'outrobnoho rozvytku [Method for diagnosing hypoxic lesions of the body in children with intrauterine growth retardation]. *Reiestr haluzevykh novovveden'*. 2010;32-33:125-6. (in Ukrainian)
13. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993;91(3):617-23.
14. Men'shikov VV, redaktor. *Laboratornye metody issledovaniya v klinike: spravochnik* [Laboratory research methods in the clinic: a reference book]. Moscow: Meditsina; 1987. 368 p. (in Russian)
15. Yagoda AV, Loktev NA, redaktory. *Klinicheskaya tsitokhimiya* [Clinical cytochemistry]. Stavropol'; 2005. 485 p. (in Russian)
16. Zakhar'in YuL. Metod opredeleniya aktivnosti glyukoza-6-fosfatdegidrogenazy i 6-fosfoglyukonatdegidrogenazy [Method for determining the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase]. *Laboratornoe delo*. 1967;6:327-30. (in Russian)
17. Bergmeyr HU, editor. *Methoden derenzymatischen Analyse*. Berlin; 1970, p. 1536-9.
18. Babaskin BS. Opredelenie pirovinogradnoy kisloty modifitsirovannym metodom Umbrayta [Determination of pyruvic acid by the modified Umbrite method]. *Laboratornoe delo*. 1976;3:76-9. (in Russian)
19. Stal'naya ID, Garishvili TG. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty [Method for the determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid]. V: Orekhovich VN, redaktor. *Sovremennye metody v biokhimi*. Moscow: Meditsina; 1977, p. 62-4. (in Russian)
20. Meschyshen IF. Metod vyznachennia oksylivul'noi modyfikatsii bilkiv plazmy (syrovatky krovi) [Method for determination of oxidative modification of plasma proteins (blood serum)]. *Bukovinian Medical Herald*. 1998;2(1):156-8. (in Ukrainian)
21. Sedlak J, Lindsay RN. Estimation of total, protein-bound, and protein sulfhydryl group sintussue with Ellman's reagent. *Anal Biochem*. 1968;25(1):192-205. doi: 10.1016/0003-2697(68)90092-4
22. Boytsova LV. Uchastie glutationtransferazy i glutation-degradiruyushchikh fermentov v protsessakh metabolizma di-(2-khloretil)-sul'fida u krys [Participation of glutathione transferase and glutathione-degrading enzymes in the processes of metabolism of di-(2-chloroethyl)-sulfide in rats]. *Suchasni problemy toksykologii*. 2003;2:55-8. (in Russian)
23. Kolb VG, Kamyshnikov VS. *Spravochnik po klinicheskoy biokhimi* [Handbook of Clinical Biochemistry]. Minsk; 1982. 360 p. (in Russian)
24. Korolyuk MA, Ivanova LI, Tokarev VE. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determining catalase activity]. *Laboratornoe delo*. 1988;1:16-9. (in Russian)
25. Howard SA, Hawkes WC. The relative effectiveness of human plasma glutathione peroxidase as a catalyst for the reduction of hydroperoxides by glutathione. *Biol Trace Elem Res*. 1998;61(2):127-36. doi: 10.1007/bf02784025
26. Habig HW, Pabst MJ, Jacoby W. Glutathione S-Transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem*. 1974;249(22):7130-9.
27. Herush IV, Meschyshen IF. Stan hlutationovoi systemy krovi za umov eksperymental'noho vyrazkovoho urazhennia hastrroduodenal'noi zony ta dii nastoiky ekhinatsei purpurovoi [The state of the glutathione blood system under the conditions of experimental ulcerative lesions of the gastroduodenal zone and the action of tincture of Echinacea purpurea]. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 1998;7:10-5. (in Ukrainian)
28. Arteni NS, Salgueiro J, Torres I, Achaval M, Netto CA. Neonatal cerebral hypoxia-ischemia causes lateralized memory impairments in the adult rat. *Brain Res*. 2003;973(2):171–8. doi: 10.1016/S0006-8993(03)02436-3
29. Baburamani AA, Ek CJ, Walker DW, Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? *Front Physiol* [Internet]. 2012[cited 2022 Jan 12];3:424. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493883/pdf/fphys-03-00424.pdf> doi: 10.3389/fphys.2012.00424
30. Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? *Lancet Neurol*. 2012;11(6):556–66. doi: 10.1016/s1474-4422(12)70058-3
31. Kracer B, Hintz SR, Van Meurs KP, Lee HC. Hypothermia

- therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in the state of California. *J Pediatr.* 2014;165(2):267–73. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.052
32. Kali GT, Martinez-Biarge M, Van Zyl J, Smith J, Rutherford M. Management of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy in a tertiary centre in South Africa. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(6):F519–23. doi: 10.1136/archdischild-2015-308398
33. Miller SL, Wallace EM, Walker DW. Antioxidant therapies: a potential role in perinatal medicine. *Neuroendocrinology.* 2012;96:13–23. doi: 10.1159/000336378
34. Bale G, Mitra S, de Roeber I, Sokolska M, Price D, Bainbridge A, et al. Oxygen dependency of mitochondrial metabolism indicates outcome of newborn brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019;39(10):2035-47. doi: 10.1177/0271678X18777928
35. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:61-72. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035
36. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol.* 2012;39(4):769-83. doi: 10.1016/j.clp.2012.09.009
37. Rousset CI, Baburamani AA, Thornton C, Hagberg H. Mitochondria and perinatal brain injury. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(Suppl 1):35-8. doi: 10.3109/14767058.2012.666398

Відомості про авторів:

Годованець Ю.Д. – д.м.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

ScopusAuthor ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579303>

Ткачук С.С. – д.м.н., професор, завідувачка кафедри фізіології ім. Я.Д.Кіршенבלата, Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Гулій М. А. – медичний директор медичного центру «УБІ», м. Київ, Україна

Гірін С. В. – к.біол.н., директор ТОВ «Каскад-Медікал Референс Лабораторії УБІ», с.м.т. Глеваха, Київська обл., Україна.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9623-3823>

Сведения об авторах:

Годованец Ю.Д. – д.м.н., профессор, профессор кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Ткачук С.С. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой физиологии им. Я.Д.Киршенבלата, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Гулий М.А. – медицинский директор медицинского центра «УБІ», г. Киев, Украина.

Гирин С.В. – к.биол.н., директор ООО «Каскад-Медикал Референс Лаборатории», п.г.т. Глеваха, Киевская обл., Украина.

Information about authors:

Hodovanets Yu.D. – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of Ukraine Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Tkachuk S.S. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Physiology named Ya.D. Kirshenblat, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Guliy M.A. – medical director of medical center «UBI», Kiev, Ukraine.

Girin S.V. – PhD, director of «Cascade-Medical Reference Laboratories UBI» LLC, settlement, Glevakha, Kiev region, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 06.11.2021 р.

Рецензент – д.м.н. Безрук В.В.

© Ю.Д. Годованець, С.С.Ткачук, М.А. Гулій, С.В. Гірін, 2021

