

# Енцефалопатія Верніке як ускладнення важкого раннього гестозу (огляд літератури та власний досвід)

І. А. Жабченко, І. С. Ліщенко, Т. М. Коваленко, А. А. Вінська

Відділення патології вагітності та пологів державної установи «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», м. Київ

## Резюме

У статті наведено дані сучасної літератури щодо особливостей перебігу важкого раннього гестозу та його ускладнення у вигляді енцефалопатії Верніке. В якості прикладу представлено клінічний випадок ведення вагітної з цим ускладненням. Дане захворювання виникає внаслідок дефіциту вітаміну В1 (тіаміну). Акцентуючи увагу на цьому ускладненні, що розвивається не так вже й рідко, продемонстровано можливі наслідки та необхідність ранньої діагностики і лікування. Енцефалопатія Верніке проявляється тріадою симптомів: офтальмоплегія, атаксія, корсаківський синдром. Враховуючи високу захворюваність (80 %), смертність вагітної понад 20 % та смертність плода — 50 %, ситуація спонукає до детального вивчення діагностики та лікування даної патології. Вагомими ускладненнями енцефалопатії Верніке є не тільки прояви з боку матері, але і можливий розвиток різних видів патології плода, а саме вроджених вад розвитку. Парентеральне введення вітамінів (тіаміну) на ранніх стадіях хвороби сприяє майже повноцінному відновленню організму вагітної. Наведено літературні дані та власний досвід щодо ефективності довготривалого введення тіаміну у великих дозах у вигляді монопрепарату на фоні інтенсивної терапії. Прогноз енцефалопатії Верніке залежить від своєчасної діагностики та початку лікування. Прослідковується сприятливий прогноз даного захворювання.

**Ключові слова:** вагітність, ранній гестоз, блювання вагітних, ускладнення, енцефалопатія Верніке, лікування, вітамін В1 (тіамін).

## WERNICKE'S ENCEPHALOPATHY AS A COMPLICATION OF SEVERE EARLY GESTOSIS (LITERATURE REVIEW AND PERSONAL EXPERIENCE)

Zhabchenko I.A., Lishchenko I.S., Kovalenko T.M., Vinska A.A.

Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of acad. O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine", Kyiv

## Resume

The article presents data from the modern literature on the peculiarities of severe early gestosis and its complications in the form of Wernicke's encephalopathy. An example is a clinical case of a pregnant woman with this complication. This disease occurs due to a deficiency of vitamin B1 (thiamine). Emphasizing this common complication, the possible consequences and the need for early diagnosis and treatment have been demonstrated. Wernicke's encephalopathy is manifested by a triad of symptoms: ophthalmoplegia, ataxia, Korsakov's syndrome. Given the high incidence (80 %), maternal mortality over 20 % and fetal mortality — 50 %, the situation encourages detailed study of the diagnosis and treatment of this pathology. Significant complications of Wernicke's encephalopathy are not only the manifestations of the mother, but also possible pathologies of the fetus, namely congenital malformations. Parenteral administration of vitamins (thiamine) in the early stages of the disease contributes to almost complete recovery of the pregnant woman. Literature data and own experience on the effectiveness of long-term administration of thiamine in large doses as a single drug on the background of intensive care are presented. The prognosis of Wernicke's encephalopathy depends on the timeliness of diagnosis and treatment. There is a favorable prognosis for this disease.

**Key words:** pregnancy, early preeclampsia, vomiting of pregnant women, complications, Wernicke's encephalopathy, treatment, vitamin B1 (thiamine).

Не дивлячись на суттєві успіхи сучасної медичної науки, у практичній роботі лікарів трапляються досить складні для діагностики та лікування випадки, які вимагають неабиякої обізнаності в різних галузях медицини.

До таких станів відносять і блювання вагітних (БВ) (МКХ-10 — 02121; лат. — *hyperemesis gravidarum*) — патологічний стан у першій половині вагітності, що належить до раннього гестозу. Це ускладнення виникає більш, ніж у по-

ловині вагітних, але лише 8–10 % з них потребують лікування, і чим раніше воно виникає, тим важчим є перебіг [1]. У той же час БВ ВООЗ відносить до розповсюджених фізіологічних симптомів вагітності (разом з нудотою) [2].



**Класифікація блювання вагітних****• легка форма**

- частота блювання не перевищує 5 разів на добу
- загальний стан не страждає
- втрата маси не перевищує 2–3 кг
- частота пульсу не більше 80 за хв.
- аналізи сечі і крові в нормі

**• блювання середньої тяжкості**

- турбує слабкість, запаморочення, іноді субфебрилітет
- блювання від 6 до 10 разів на добу
- втрата маси тіла понад 3 кг за 7–10 днів
- пульс прискорений до 90–100 за хв., артеріальний тиск (АТ) дещо знижений
- в аналізах сечі – позитивна реакція на ацетон (+)

**• надмірне (важке) блювання вагітних**

- блювання до 20–25 разів на добу, або невпинне
- загальний стан різко погіршується, спостерігається порушення сну
- втрата маси тіла до  $\geq 8$ –10 кг
- вагітна не може приймати їжу і воду, через що розвивається зневоднення та метаболічні порушення
- температура підвищується до 37,2–37,5°C, пульс до 120 за хв., АТ знижується, діурез знижений
- в аналізах сечі позитивна реакція на ацетон (+++ чи ++++), білок і циліндри
- у крові підвищуються білірубін, креатинін

І хоча сьогодні важкий ступінь блювання зустрічається рідко, забувати про нього не слід. Саме цій патології та її ускладненням присвячений і висвітлений клінічний випадок перебігу вагітності на тлі раннього гестозу важкого ступеня. Варто зазначити, що саме не надто уважне та помірковане ставлення лікарів первинної ланки ледь не призвело до трагічних наслідків для жінки та її дитини.

Тому з **метою** підвищення клінічної інформованості лікарської спільноти щодо енцефалопатії Верніке, яка може бути наслідком грубих метаболічних порушень при важкому ранньому гестозі, а також висвітлення даних щодо критеріїв діагностики та тактики лікування даної патології на конкретному клінічному прикладі з нашої практики, пропонуємо вашій увазі цю статтю. Для втілення мети здійснено аналіз медичної документації щодо ведення клінічного випадку важкого раннього гестозу, що ускладнився енцефалопатією Верніке (історії вагітності та пологів на різних етапах госпіталізації, обмінна карта вагітної, історія хвороби новонародженого), а також спеціальної літератури щодо патогенезу, діагностики та лікування енцефалопатії Верніке, в тому числі і під час вагітності на тлі важкого раннього гестозу.

**Визначення, етіологія, частота**

Еметичний синдром (від англ. emesis — блювання) — комплекс симптомів, що включають нудоту, позиви до блювання та власне блювання [3]. Блювання є складним рефлекторним актом, в результаті якого вміст шлунку і початкових відділів кишечника виходить через ротovu порожнину назовні [4]. Безумовно, нудота та блювання захищають організм людини від попадання токсинів з харчовими масами. Це так званий фізіологічний еметичний синдром (ЕС). Так само він може бути ознакою найрізноманітніших патологічних станів та захворювань [3].

**Найчастіші причини патологічного (органічного) ЕС:**

- захворювання органів черевної порожнини (аномалії та сторонні тіла шлунково-кишкового тракту, гострі та хронічні захворювання органів черевної порожнини, порушення рухової активності травного тракту тощо);
- захворювання серцево-судинної системи (інфаркт міокарда, артеріальна гіпер- та гіпотензія, хронічна серцева недостатність);
- інфекції (бактеріальна, вірусна, паразитарна) системи травлення;

- захворювання центральної нервової системи (черепно-мозкова травма, пухлина, енцефаліт, гідроцефалія, мігрень тощо);
- ураження лабіринту (гострий лабіринтит, хвороба Мен'єра), що виявляються запамороченням;
- онкологічні захворювання (на різних стадіях);
- захворювання ендокринних органів (діабетичний кетоацидоз, надниркова недостатність, тиреотоксичний криз, уремія тощо);
- блювання вагітних;
- лікарські препарати та токсичні речовини [5].

Блювання вагітних у клінічній практиці спостерігається досить часто. Серед першовагітних жінок розвиток цього ускладнення виявляють у 50–90 % [6]. Лише у 0,2–3,6 % розвивається надмірне або важке БВ, яке визначається як «стан вираженої нудоти і блювання, що веде до дегідратації, електролітних, кислотно-лужних порушень і супроводжується зниженням маси тіла більше ніж на 5 %» [7]. Приєднання в цих випадках гіпокаліємічного алкалозу, гіпомagneмії та гіперферментії часто потребує стаціонарного лікування, інтенсивної терапії та загрожує незадовільними перинатальними наслідками [8, 9].

**Клінічна тактика при БВ**

Основні напрямки ведення вагітних з БВ: при легкому ступені — амбулаторне спостереження під контролем динаміки ваги та аналізу сечі на вміст ацетону; при середньому та важкому ступенях — вагітні потребують стаціонарного лікування та перорального чи парентерального введення лікарських засобів.

Комплексне лікування включає щадний режим, нормалізацію водно-електролітного балансу, прийом протиблювотних препаратів центральної дії, метаболічну терапію.

У рекомендаціях Американського товариства акушерів і гінекологів (ACOG) від 2015 р., які є оновленою версією рекомендацій 2004 та 2009 рр., наново продемонстрована безпека та ефективність комбінації доксиламіну (Н1 — антигістамінового засобу, снодійного) з вітаміном В6 при нудоті і блюванні у



вагітних як препаратів першої фармакотерапевтичної лінії (у 1983 р. АСОГ виключила вказану комбінацію з рекомендованого переліку препаратів). Навпаки, ондансетрон (протиблювотний препарат центральної дії, блокуючий серотонинові рецептори) віднесли до препаратів, яких слід уникати в період вагітності, через підвищення ризику вроджених вад розвитку у дітей матерів, що застосовували препарат на ранніх термінах вагітності [10].

У цих же рекомендаціях наведено дані щодо небезпеки недооцінки таких поширених симптомів при вагітності, як блювання та нудота. Так, 50 % вагітних страждають від нудоти і блювання, 25 % — лише від нудоти і усього 25 % жінок не мають вказаних погіршень здоров'я. При повторній вагітності поширеність симптомів коливається в досить широкому діапазоні: 15,2–81 %. Оскільки вранішнє погіршення здоров'я відмічають у більшості вагітних, на це не звертають уваги, ігноруючи терапевтичні можливості усунення цих симптомів. Деякі вагітні свідомо уникають фармакологічної корекції стану, побоюючись шкідливої дії препаратів на плід.

Автори рекомендацій підкреслюють: своєчасне лікування при нудоті і блюванні у вагітних до моменту прогресування цих станів може запобігти серйознішим ускладненням, що є причиною госпіталізації.

При веденні вагітності важливо звертати увагу на терміни появи вказаних симптомів: зазвичай вони виникають до 9-го тижня гестації. При дебюті пізніше цього терміну лікареві необхідно замислитися над серйознішим пошуком їх причин.

Рекомендації містять інформацію про достовірне зменшення вираженості нудоти і блювання у жінок, що застосовували комплекс вітамінів для вагітності за 3 місяці до зачаття (рівень доказовості А). У пацієток з блюванням в період вагітності проведення терапії, спрямованої на зниження рівня тиреоїдного гормону (ТТГ), потрібне тільки за наявності чітких показань (наявність зобу, антитіл до тиреоцитів).

Серед наведених рекомендацій можна також виділити можливість застосуван-

ня кореня імбиру в якості ефективного нефармакологічного засобу від нудоти і блювання (рівень доказовості В).

Застосування метилпреднізолону у вагітних із вказаною метою може бути ефективною терапевтичною стратегією, проте, його можна використати лише в якості останньої лінії терапії.

Лікування при нудоті і блюванні повинне залежати від сприйняття і оцінки тяжкості симптоматики самою вагітною. Зменшення інтенсивності симптомів однозначно допоможе поліпшити якість життя пацієнтки, зменшити витрати, а також скоротити тривалість лікарняного листа [10].

Водночас з ускладненим перебігом вагітності саме на ранніх етапах існують і серйозні перинатальні ризики у даного контингенту жінок.

Так, у вагітних з раннім гестозом (РГ) значно підвищується ризик розвитку прееклампсії та плацентарної дисфункції. При дослідженні абортусів від жінок, що страждали на важкий РГ, виявлено виражену патологію хоріону (зниження інвазивної активності інтерстиціального цитотрофобласту, відсутність внутрішньосудинного компонента першої хвилі інвазії, наявність матково-плацентарних артерій з неповноцінною гестаційною перебудовою). Цим пояснюється тяжкість ушкодження хоріону/плаценти при РГ у вигляді недосконалого ангиогенезу, осередкової атрофії синцитіотрофобласту, набряку і фіброзу стромы ворсин.

Істотні зміни матково-плацентарного кровообігу є ініціальним етапом розвитку гестозу, який у більшості вагітних усувається, але, ймовірно, залишає «структурний слід» для подальшого виникнення прееклампсії в II або III триместрі.

Вказані порушення інвазії трофобласту і становлення матково-плацентарного кровообігу, що поєднуються з порушеннями гормонального статусу пацієнтки і метаболічними змінами в її організмі, підвищують ризик невиношування і недоношування вагітності (ранніх і пізніх репродуктивних втрат) до 11–17,6 %.

Клінічно значимим видається застосування медикаментозної корекції не

лише порушень метаболізму, але і гормонального статусу у вагітних з РГ для профілактики у них плацентарної дисфункції і репродуктивних втрат [11].

Досить значущою у патогенезі РГ є роль піридоксину та магнію, що обумовлює їх присутність у більшості клінічних протоколів лікування, де першою лінією терапії при нудоті і блюванні у вагітних є препарати вітаміну В6 окремо або в комплексі з антигістаміновим препаратом доксиламіном.

Дефіцит піридоксину при вагітності проявляється нудотою, стійким блюванням, зниженням апетиту, дратівливістю, безсонням, а призначення вітаміну В6 зменшує ці явища [12]. Вітамін В6 є виключно важливим для роботи нервової системи, незамінним у комплексному лікуванні стресів, депресивних і судомних станів, ряду неврологічних захворювань, нудоти і блювання (при його дефіциті порушується утворення гамма-аміномасляної кислоти в тканинах мозку, внаслідок чого підвищується збудливість нервової системи). При дефіциті піридоксину у вагітних можуть виникнути депресія, психози, підвищена дратівливість. Додаткова потреба жінки у вітаміні В6 в період вагітності і лактації складає 2,1–2,3 мг.

Ознаки нестачі вітаміну В6 більше виражені при дефіциті Mg в організмі, оскільки цей мікроелемент потрібний для активації піридоксинзалежних ферментативних систем. Терапевтичні ефекти препаратів з Mg і піридоксином є результатом синергічної дії обох активних інгредієнтів.

Доведена пряма кореляційна залежність щодо концентрації прогестерону та Mg в сироватці крові вагітних, що свідчить на користь сумісного використання цих речовин у груп ризику розвитку загрози переривання вагітності.

Mg знижує нервово-м'язову збудливість, чинить антиспастичну дію, посилює перистальтику кишечника і жовчовиділення, впливає на вуглеводно-фосфорний обмін, синтез білків, бере участь в якості кофактору або активатора багатьох ферментів. Під час вагітності разом з підвищеною потребою в Mg може виникати його дефіцит



за рахунок втрати цього мікроелемента з блюванням при ранніх гестозах. Утворюється хибне коло — при РГ дефіцит Mg погіршує стан пацієнтки, що призводить до збільшення втрат Mg з блюванням і до неможливості заповнити його необхідну кількість за рахунок їжі.

В умовах зниженої концентрації Mg відбувається патологічна активація кальційзалежних контрактильних реакцій в міометрії. При супутній артеріальній гіпертензії порушується кровопостачання фетоплацентарного комплексу, підвищується вміст в крові вазоконстрикторних чинників, що посилює ризик невиношування вагітності.

Недостатність Mg призводить до збільшення секреції альдостерону, затримки рідини в організмі і розвитку набряків.

Одночасне застосування піридоксину і Mg покращує абсорбцію останнього в кишечнику, полегшує його трансмембранне проникнення до клітин внаслідок утворення хелатного комплексу вітамін B6–Mg–амінокислота, підвищує концентрацію Mg в плазмі крові й еритроцитах, а також знижує його екскрецію з сечею. Застосування медикаментів, що містять вітамін B6 і Mg, при ранніх гестозах є патогенетично обґрунтованим [13, 14].

## Енцефалопатія Верніке

Енцефалопатія Верніке (ЕВ) є рідкісним неврологічним синдромом з важким перебігом, причиною якого є дефіцит вітаміну B1 (тіаміну), та може виступати нерідким ускладненням вираженого блювання вагітних [15].

Вперше її описав німецький лікар Карл Верніке у 1881 році і назвав «верхній геморагічний енцефаліт» [16]. Причиною цієї патології найчастіше є хронічний алкоголізм (близько 90 % усіх випадків) внаслідок відсутності збалансованого харчування та гальмування етанолом всмоктування вітаміну B1 у кишечнику. Також серед причин визначають нервову анорексію, голодування з різних причин, блювання під час вагітності, тривалі внутрішньовенні інфузії глюкози, недостатність магнію внаслідок тривалого прийому

діуретиків і хвороби Крона, злюкисні пухлини та хіміотерапію, діарею внаслідок лікування препаратами літію. У деяких пацієнтів можлива генетично обумовлена схильність до розвитку ЕВ [17]. Ця патологія також зустрічається при стенозі пілоричного відділу шлунка, після операцій на органах шлунково-кишкового тракту, таких як гастректомія, обхідний шлунковий анастомоз, вертикальна гастропластика, лікування за допомогою введення балону у шлунок, шунтування шлунку, часткова або субтотальна колектомія, які, як правило, також супроводжуються синдромом мальабсорбції [18, 19].

Захворюваність на цю патологію становить близько 80 %, а смертність понад 20 %. Смерть плода або новонародженого під час розвитку ЕВ становить близько 50 % [20]. Спонтанне переривання вагітності відзначається у 34,5 %, у 9 % — медичний аборт та у 3,6 % — антенатальна загибель плода [21].

В основі патогенезу хвороби лежить дефіцит вітаміну B1 — тіаміну, який є кофактором декількох ферментів пентозного циклу фосфату (у тому числі транскетолази, піруватдегідрогенази та  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогенази) і циклу трикарбонових кислот, відповідальних за гліколіз та, відповідно, енергетичну забезпеченість нейронів. При гіповітамінозі та авітамінозі B1 знижується утилізація глюкози нейронами і спостерігається пошкодження мітохондрій. Дефіцит  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогенази викликає накопичення глутамату, який на тлі нестачі енергії запускає ексайтотоксичний каскад, спричиняючи апоптоз та загибель нейронів. Клінічні ознаки дефіциту тіаміну з'являються при зниженні його рівня в крові від 20 % нижче норми [22–24].

Дефіцит тіаміну, що триває понад 4 днів, призводить до нейротоксичного набряку головного мозку внаслідок недостатнього рівня обміну речовин та окисного стресу. Цей процес розвивається на субклітинному рівні, і якщо дефіцит тіаміну своєчасно не заповнений, то може розвинути некроз нейронів з порушенням функції гематоенцефалічного бар'єру. Пошкодження гематоенцефалічного бар'єру спостерігається в перивентрикулярних ділянках, де високий рівень окисного метаболізму,

при цьому підвищується концентрація тіамін-зв'язаної глюкози, виникає цитотоксичний та вазогенний набряк в астроцитах або нейронах. Гістологічно відзначаються некроз, судинна проліферація та петехіальні геморагії у тканинах головного мозку. Поступово, але меншою мірою, до патологічного процесу залучаються ядра окоорухового та вестибулярного нервів [25].

Клінічну картину ЕВ і, найголовніше, — послідовність проявів симптомів, складає класична тріада: офтальмоплегія, атаксія, корсаківський синдром, який зустрічається лише у 10–46,9 % [23]. Вибірковість ураження окоорухового та вестибулярного нервів нез'ясована. Очевидно, це пов'язано з високим рівнем гліколізу в цих ділянках головного мозку і, відповідно, особливою чутливістю до дефіциту вітаміну B1. Офтальмоплегія включає горизонтальний ністагм при погляді в бік, зазвичай двобічний параліч зовнішнього прямого м'яза ока, порушення співруху очей, і є ранньою ознакою захворювання. На розгорнутих стадіях хвороби очні яблука стають нерухомими, а зміни з боку зіниць (які зазвичай залишаються інтактними) характеризуються міозом. Внутрішньовенне введення вітамінів на ранніх стадіях хвороби сприяє відновленню окоорухових порушень, хоча ністагм зазвичай зберігається [23, 26]. Атаксія носить мозочковий та вестибулярний характер, а також обумовлена периферичною нейропатією. Вона проявляється, насамперед, при стоянні та ходьбі. З самого початку вона може бути настільки вираженою, що пацієнт не може стояти і пересуватися без опори [25, 27]. Прояви так званого корсаківського синдрому, описаного в 1887 р. нейропсихіатром С. С. Корсаковим, включають зниження запам'ятовування нової інформації і навіть різного виду амнезії (у разі цього енцефалопатію часто називають Верніке-Корсакова) [11]. Розлади психіки спостерігаються майже у 90 % хворих. Стан глобальної дезорієнтації та індиферентності характеризується млявістю, неухважністю, байдужістю до оточення та дезорієнтацією в часі та просторі. Втрата свідомості та глибокий ступінь, як початкові порушення, спостерігаються досить рідко, але часто зустрічається невелика сонливість. Спонтанна мова мінімальна. Хворий не відповідає на багато поставлених



йому запитань, він може заснути під час розмови, проте його досить просто розбудити. Хворий дезорієнтований у часі та просторі, помиляється при ідентифікації осіб, що знаходяться поруч, не здатний оцінити сутність своєї хвороби або поточної ситуації. Багато зауважень пацієнта нерозумні, немає послідовності під час переходу від одного моменту до іншого. При проведенні нейровізуалізації типову картину ураження мозку виявляють лише у 58 % хворих [27].

У поодиноких випадках у дебюті цього захворювання зустрічаються артеріальна гіпотензія та тахікардія, гіпотермія, двобічні зорові порушення та набряк дисків зорових нервів, епілептичні напади, втрата слуху. До пізніх симптомів ЕВ належать гіпертермія, спастичні парези, хореоформні гіперкінези, розвиток коматозного стану [23, 24].

У пацієнтів з ЕВ при рентгенокомп'ютерному дослідженні виявляють симетрично розташовані осередки ураження у паравентрикулярних відділах таламуса та гіпоталамуса, у соскоподібних тілах, дні IV шлуночка та передньо-верхньому відділі мозочка, особливо у черв'яку, та інших відділах головного мозку. Ураження цих ділянок є типовими для ЕВ, оскільки ці структури відрізняються високим рівнем окисного метаболізму і, отже, найбільш чутливі до дефіциту тіаміну [15, 18]. Методом вибору діагностичного дослідження є магнітно-резонансна томографія (МРТ), при якій виявляються гіперінтенсивні зони на T2-зваженому зображенні, зважені за протонною щільністю, та на FLAIR-зображеннях у наступних відділах: медіальні ядра таламуса, міжталамічне зрощення, дно третього шлуночка, соскоподібні тіла, ретикулярна формація, дах середнього мозку та сіра речовина навколо водопроводу мозку. Уражені структури можуть накопичувати контрастну речовину, у них можуть виникати петехіальні крововиливи (гіперінтенсивні структури на нативних T1-зважених зображеннях) [21].

Своєчасна терапія ЕВ призводить до швидкої редукції симптомів (особливо з боку окоорухових нервів) і дозволяє запобігти розвитку корсаківського синдрому, проте атаксичні явища зникають вкрай повільно [28]. Добова

потреба для жінок у тіаміні становить 1,1 мг, зростаючи під час вагітності та лактації до 1,5 мг та більше при порушенні його абсорбції у пацієток із вираженим блюванням вагітних [15].

Для лікування ЕВ тіамін є препаратом першої лінії (рівень доказів А) [29, 30]. Оскільки тіамін є препаратом, що проникає через гематоенцефалічний бар'єр шляхом активного та пасивного транспорту, коригувати його дефіцит можна завдяки збільшенню концентрації у сироватці крові, що досягається парентеральним введенням високих доз. Але оскільки парентерально введений тіамін має короткий період напіврозпаду (близько 96 хвилин), то для досягнення максимальної концентрації необхідно багаторазове введення дози [31–35].

Невідкладна терапія тіаміном має бути розпочата протягом 48–72 годин після появи перших симптомів, що дозволяє уникнути розвитку захворювання.

Точне дозування тіаміну для парентерального введення, необхідне для адекватного лікування ЕВ, не визначене. Проте експерти Європейського товариства неврологів вважають, що препарат повинен використовуватись у дозуванні 200 мг 3 рази на день внутрішньовенно до початку зникнення симптомів [32–35].

### Клінічний випадок

До ДУ «ПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України» 24.05.2021 року ургентно до відділення акушерської реанімації та інтенсивної терапії поступила жінка І., 37 років, зі скаргами на запаморочення, загальну слабкість, нудоту, блювання до 10 разів на добу. Була направлена з міської лікарні одного з обласних центрів України з діагнозом: Вагітність II, 16–17 тижнів. Блювання вагітних тяжкого ступеня. Загроза самовільного викидня. Гестаційний діабет. Істміко-цервікальна недостатність (акушерський песарій). Енцефалопатія змішаного генезу I ступеня, вестибулярні порушення.

За місцем проживання проведено лікування з неефективною динамікою.

При огляді під час госпіталізації: загальний стан стабільний, середнього

ступеня тяжкості, свідомість порушена, дезорієтована в часі та просторі, спостерігаються явища ретроградної амнезії, горизонтальний ністагм, рухи зіниць збережені в повному обсязі, сухожильно-періостальні рефлекси D=S. Гемодинаміка стабільна, артеріальний тиск 130/80 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 76 за хвилину. Шкіра сіро-жовтуватого відтінку, слизові ротової порожнини та губи сухі, наявний запах ацетону.

З анамнезу відомо, що пацієнтка з 7–8 тижня вагітності мала блювання до 15–20 разів на добу та тягучий біль внизу живота. За період вагітності втратила 20 кілограмів. Зі слів рідних жінки, протягом вагітності артеріальний тиск підвищувався до 150/100 мм рт. ст. З 14.04.2021 до 06.05.2021 вперше за вагітність знаходилась у гінекологічному відділенні за місцем проживання і була виписана з поліпшенням стану з діагнозом: Вагітність II, 12–13 тижнів, блювання вагітних помірного ступеня.

У ДУ «ПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України» 24.05.2021 року сумісно з невропатологом та ендокринологом було встановлено попередній діагноз: Вагітність II, 16–17 тижнів. Ранній гестоз важкого ступеня. Загроза самовільного викидня. Енцефалопатія змішаного генезу I ст., вестибуло-атактичні порушення. Гестаційний діабет, кетоацидотичний синдром. Істміко-цервікальна недостатність (акушерський песарій від 21.05.2021р.). Анемія легкого ступеня. Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (ОАГА) (в 2013 р. самовільний аборт в 5 тижнів, безпліддя вторинне 8 років).

Обстежена: гемоглобін — 105 г/л, гематокрит — 29,1 %, підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) — 96 Од/л, аспартатамінотрансферази (АСТ) — 110 Од/л, ацетон в сечі (+++).

Призначено лікування: дексаметазон натрія фосфат 8 мг внутрішньовенно (в/в), еноксапарин натрію 0,2 підшкірно, ксилат 400,0 мл в/в, стерофундін 500 мл 3 рази на добу (р/д.) в/в, 7,5 % розчин калію хлориду 50,0 мл 3 р/д. в/в, фуросемід 1 % 2,0 мл в/в, ондансетрон гідрохлорид 8 мг 2 р/д. в/в, розчин глюкози 10 % 200 мл в/в, буферний розчин соди 100 мл в/в, 0,9 % розчин натрію хлориду 20 мл в/в.



Мультидисциплінарним консилиумом додатково рекомендовано проведення МРТ головного мозку (з метою виключення об'ємно-вогнищевої патології), ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, щитовидної залози, органів малого тазу, лабораторне обстеження (ТТГ, трийодтиронін, тироксин, антитіла до тиреопероксидази, Ig до вірусу Епштейна-Барр, гепатитів В, С, TORCH-інфекцій, ВІЛ, глікований гемоглобін, феритин, вітамін В1, вітамін Д, електроліти — калій, натрій).

25.05.2021р. проведено магнітно-резонансну томографію головного мозку: об'ємно-вогнищевої патології не виявлено.

25.05.2021р. проведено УЗД органів малого тазу: вагітність маткова прогресуюча в терміні 15–16 тижнів, істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) (акушерський песарій).

26.05.2021р. проведено УЗД органів черевної порожнини: ознаки вираженого холестази, гемангіоми печінки, хронічного панкреатиту. УЗД щитовидної залози: варіант норми.

За даними лабораторних обстежень виявлено, що показники функції щитовидної залози, Ig до вірусу Епштейна-Барр, TORCH-інфекцій, гепатитів В, С, ВІЛ, глікований гемоглобін знаходяться в межах референтних значень.

Білірубін прямий — 6,3 мкмоль/л, АЛТ — 242 Од/л, АСТ — 319 Од/л, g-глутамілтранспептидаза 99 Од/л, загальний білок — 54 г/л, альбумін 32 г/л, феритин — 361 нг/мл, кальцій загальний — 2,07 ммоль/л, 25-гідрокси-вітамін Д — 41,0 ммоль/л, калій — 3,31 ммоль/л, натрій — 141,1 ммоль/л.

26.05.2021 р. відбувся повторний консилиум у складі суміжних спеціалістів. За даними лабораторних та інструментальних обстежень було встановлено діагноз: Вагітність ІІ, 16–17 тижнів. Вертебро-базиліарний синдром. Інтоксикаційна енцефалопатія (Верніке). Цитолітичний та холестатичний синдром внаслідок перенесеного та тривалого раннього гестозу. Первинна артеріальна гіпертензія, І стадія, 2 ступінь. ІЦН (акушерській песарій). Анемія легкого ступеня. ОАГА (в 2013 р. са-

мовільний аборт в 5 тижнів, безпліддя вторинне 8 років).

Після консультації невролога у реанімаційному відділенні лікування було змінено: цитиколін натрію (цераксон) 1000 мг в/в, меглюміна натрію сукцинат (реамберин) 400,0 мл в/в, аргініну гідрохлорид (тівортин) 200,0 мл в/в, EPL-субстанція (есенціалє форте Н) 2 капс. 3 р/д, 0,9 % розчин натрію хлориду 200 мл в/в, тіаміну гідрохлорид (вітамін В1) 100,0 мг 3 р/д, внутрішньом'язово (в/м) (особливу увагу було звернено на введення саме моно препарату вітаміну В1, а не в складі комплексних вітамінних розчинів!), розчин магнію сульфату 25 % 10,0 мл в/в, метилдопа 1 таб. 3 р/д., ніфедипін 10 мг 3 р/д., аргініну цитрат + бетагін (бетаргін) 10 мг тричі на добу, вертигохеель 15 кап. 4 рази на добу, мельдонію дигідрат 500 мг на день, піридоксину гідрохлорид (вітамін В6) 100 мг в/м через день, ціанокобаламін (вітамін В12) 500 мг в/м. Масаж комірцевої зони впродовж 10 днів.

Через 2 тижні активного лікування загальний стан став відносно задовільним, пам'ять частково відновилась. Майже зник ністагм, з'явилась більша м'язова сила в руках. Орієнтація у часі та просторі відновилась. Зберігається уповільнена реакція на запитання.

Показники печінкових ферментів значно знизились у порівнянні з попередніми результатами (АЛТ — 99 Од/л, АСТ — 64 Од/л, g-глутамілтранспептидаза — 77 Од/л).

Вагітну було переведено до відділення патології вагітності та пологів ДУ «ПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України», де було скореговано лікування: ксилат 400,0 мл в/в, адеметіонін 1,4-бутандисульфат (гептрал) 500 мг 2 р/д., цитиколіна натрія (цераксон) 1,0 мг 2 р/д., ферменти підшлункової залози свиней (панграл) 1 г 3 р/д., омепразол 20 мг 2 р/д., урсодезоксихолева кислота (урсофальк) 500 мг.

17.06.2021 року проведено УЗД органів черевної порожнини: присутня позитивна динаміка.

Жінка була виписана у відносно задовільному стані за місцем проживання з діагнозом: Вагітність 19–20 тижнів. ІЦН

(акушерський песарій). Вертебробазиліарний синдром, цитолітичний та холестатичний синдром, інтоксикаційна енцефалопатія. Первинна артеріальна гіпертензія І стадія, 2 ступінь. ОАГА (в 2013 р. самовільний аборт в 5 тижнів, безпліддя вторинне 8 років).

Рекомендовано:

- 1) бути під амбулаторним наглядом, огляд акушера-гінеколога кожні 2 тижні;
- 2) контроль лабораторних показників (АЛТ, АСТ, гамма-глутамінтрансфераза, калій, натрій, загальний білок, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі в динаміці);
- 3) самоконтроль артеріального тиску 2 рази на день;
- 4) медикаментозна терапія: невібалолу гідрохлорид 2, 5 мг 1 р/д., урсодезоксихолева кислота (урсофальк) 250 мг вранці, 500 мг ввечері, адеметіонін 1,4-бутандисульфат (гептрал) 500 мг, панкреатин (креон) 10000 Од 3 р/д., цитрат магнію 1 саше на день, деквалінію хлорид 1 супозиторій вагінально на ніч;
- 5) дотримання дієти та здорового способу життя.

01.10.2021 року жінка повторно поступила у терміні 35 тижнів до ДУ «ПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України» з передчасним вилиттям навколоплідних вод та початком пологової діяльності. Вилучено акушерський цервікальний песарій. Відбулись пологи І, передчасні, патологічні в 35 тижнів. Народився живий недоношений хлопчик масою 2240 г, зростом 45 см, 6–6 балів за шкалою Апгар, був госпіталізований до відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених. ІІІ період пологів ускладнився інтимним прикріпленням плаценти. Було проведено ручне відокремлення плаценти та видалення посліду під внутрішньовенним наркозом.

Стан дитини після народження стабільний, у відділенні знаходилась до 18.11.2021 року, отримувала відповідне лікування.

Післяпологовий період у жінки в межах норми, лактація збережена, без особливостей.



Дитина була виписана на 48 добу з діагнозом: Вроджені вади розвитку центральної нервової системи: гіпоплазія лівої півкулі мозочка (була виявлена пренатально у терміні 33–34 тижні), арахноїдальна кіста лівої півкулі мозочка, вентрикулодилатація. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, відновлюваний період, синдром пригнічення. Пізня анемія недоношених змішаного генезу, середнього ступеня. Двобічна пневмонія (реконвалесцент). Геморагічний синдром: шлуночкова та легенева кровотеча (в анамнезі). Передчасно народжена дитина з малою вагою тіла при народженні. Гестаційний вік 35 тиж. ПКВ тиж 6/7 діб. Помір-на асфіксія при народженні.

Через 6 місяців при катamnестичному спостереженні стан жінки задовільний, лабораторні показники в межах норми. Зі слів чоловіка, спостерігається певна загальмованість реакцій на оточуючу ситуацію.

Дитина розвивається відповідно до вікових нормативів, не хворіла.

## Висновок

Таким чином, аналіз сучасної літератури та наведений клінічний випадок свідчать, що енцефалопатія Верніке є не таким вже й рідкісним захворюванням, а вагітні, які страждають на важке блювання, повинні належати до групи високого ризику розвитку цього ускладнення та потребують залучення суміжних фахівців для встановлення ступеня ураження та розробки лікувальної стратегії. Важкий перебіг раннього гестозу зі значними метаболічними порушеннями міг стати причиною появи вроджених вад розвитку центральної нервової системи плода, оскільки це відбувалось на тлі виражених метаболічних порушень в організмі матері на етапі органогенезу плода.

Прогноз при своєчасному адекватному лікуванні цілком сприятливий як щодо матері, так і плода. Проте неспецифічність клінічних проявів дефіциту вітаміну В1 ускладнює ранню діагностику та відтерміновує початок вчасного етіопатогенетичного лікування.

Своєчасне парентеральне використання тіаміну у комплексі з іншими засобами інтенсивної терапії є без-

печним лікуванням, спрямованим на запобігання ушкодження підкіркових структур мозку, інвалідизації пацієнток та їхніх дітей.

## Література

1. Акушерство та гінекологія: у 4 т.: національний підручник / кол. авт.; за ред. акад. НАМН України, проф. В. М. Запорожана. — Т. 1: Акушерство / В. М. Запорожан. В. К. Чайка, Л. Б. Маркін та ін.; за ред. акад. НАМН України, проф. В. М. Запорожана. — К.: ВСВ «Медицина», 2013. — 1032 с.
2. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Женева: ВООЗ; 2017 р.
3. Загоренко Ю. А. Эметический синдром: все ли мы о нем знаем? // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. — 2008. — No 20. — С. 29–40. <http://www.mif-ua.com/archive/article/6255>
4. Drossman D.A., Hasler W. L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction // *Gastroenterology*. — 2016. — Vol.150, No 6. — P.1257–1261. <https://cyberleninka.ru/article/n/emeticheskiy-sindrom-rvota-prin-tsipy-diagnostiki-i-lecheniya/viewer>.
5. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med*. 2010;363:1544–1550. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmcp1003896>.
6. Мравян С. Р., Петрухин В. А. «Терапевтический нигилизм», патогенез и исходы рвоты беременных. *Русский медицинский журнал*. 2016; 15 : 966–970. <https://cyberleninka.ru/article/n/terapevticheskiy-nigilizm-patogenez-i-ishody-rvoty-beremennyh/viewer>.
7. Flynn A, Macaluso M, D'Empaire I, Troutman MM. Wernicke's encephalopathy: Increasing clinician awareness of this serious, enigmatic, yet treatable disease. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17:3:10.4088/PCC.14r01738. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26644959/>.
8. Андреева Н. В., Михайлова Г. И. Энцефалопатия Вернике. Наблюдение из практики. *Медицинский алфавит*. 2012; 4: 50–52. <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2018/6/downloads/ru/1172661222018061088>.
9. Долгова С. Г., Котов А. С., Матюк Ю. В., Борисова М. Н., Пантелева М. В., Шаталин А. В. Острая мозжечковая атаксия у молодой женщины: энцефалопатия Вернике? *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 7(4): 27–32. [https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/555?locale=ru\\_RU](https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/555?locale=ru_RU).
10. The American College of Obstetricians and Gynecologists (2015) Practice bulletin summary No. 153: Nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 126(3): 687–68.
11. Игнатко И. В., Гониянц Г. Г. Профилактика репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности у беременных с ранним токсикозом // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2008 г., т. 7, № 6.
12. Тутельян В. А., Суханов Б. П., Спиричев В. Б., Кудашева В. А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека: Колос, 2002. — 420 с. <https://www.livelib.ru/book/1000018578-mikronutrienty-v-pitanii-zdorovogo-i-bolnogo-cheloveka-viktortutelyan>.
13. Громова О. А., Серов В. Н., Торшин И. Ю. Марный в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды // *Трудный пациент*. — 2008. — № 8. — С. 10–15.
14. Томилова И. К., Торшин И. Ю., Громова О. А. 2010. Коррекция дефицита магния и пиридоксина: клинико-фармакологические перспективы. *Доктор.Ру*. 7(58): 37–43.
15. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2006; 61:255–268. <https://neuronews.com.ua/ru/archive/2018/6%2898%29/pages-50-52/encefalopatiya-vernike-u-beremennoy-#gs.tab=0>.
16. Wernicke C. In: *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Ärzte und Studieren*. Kassel: Theodore Fischer. 1881; 2:229. <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2018/6/downloads/ru/1172661222018061088>.
17. Worden R. W., Allen H. M. Wernicke's encephalopathy after gastric bypass that masqueraded as acute psychosis: a case report // *Curr. Surg*. — 2006. — Vol. 63. — P. 114–116. <https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2015/11/ODonnellArticle-May-08.pdf>.
18. Schabelman E, Kuo D. Glucose before thiamine for Wernicke encephalopathy: a literature review. *J Emerg Med*. 2012;42:488–494. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.05.076>.
19. Francini-Pesenti F, Brocadello F, Manara R. Wernicke's syndrome during parenteral feeding: not an unusual complication. *Nutrition*. 2009; 25:142–146. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.08.003>.
20. Michel ME, Alanio E, Bois E, Gavillon N, Graesslin O. Wernicke encephalopathy complicating hyperemesis gravidarum: a case report. *Eur J of Obst Gyn. & Reprod Biol*. 2010; 149:117–123. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.10.018>.
21. Doss A, Mahad D, Romanowski CA. Wernicke encephalopathy: unusual findings in nonalcoholic patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2003; 27:235–240. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12703018/>.



22. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature / G. Chiossi, I. Neri, M. Cavazzuti et al. J. Obstet. Gynecol. Surv. 2006. Vol. 61 (4). P. 255–268. <https://neuronews.com.ua/ru/archive/2018/6%2898%29/pages-50-52/encefalopatiya-vernike-u-bere-mennoy-#gsc.tab=0>.
23. Zhang SQ, Guan YT. Acute bilateral deafness as the first symptom of Wernicke encephalopathy. AJNR Am J Neuroradiol. 2012; 33: E44–E45. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3040>.
24. Сиволап Ю. П., Дамулин И. В. Энцефалопатия Вернике и корсаковский психоз, клинично-патогенетические соотношения, диагностика и лечение // Журн. неврол. и психиатр. Алкоголизм. — 2013. — No 6. — С. 20–26. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/6/031997-72982013623>.
25. Millson CE, Harding K, Hillson RM. Wernicke–Korsakoff syndrome due to hyperemesis gravidarum precipitated by thyrotoxicosis. Postgrad Med J. 1995; 71:249–250. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7784293/>.
26. Phayphet M., Rafat C., Andreux F. et al. Hyperemesis gravidarum: a rare cause of Wernicke encephalopathy // Presse Med. — 2007. — Vol. 36, N 12. — P. 1759–1761. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17572049/>.
27. Rabenda-Lacka K., Wilczyski J., Breborowicz G. et al. Wernicke's encephalopathy due to hyperemesis gravidarum // J. Ginekol. Pol. — 2003. — Vol. 74, N 8. — P. 633–637. <https://europepmc.org/article/med/14531343>.
28. Harper C. G., Giles M., Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke–Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1986. — Vol. 49. — P. 341–345. <https://neuronews.com.ua/ru/archive/2018/6%2898%29/pages-50-52/encefalopatiya-vernike-u-bere-mennoy-#gsc.tab=0>.
29. Victor M., Adams R. D., Collins G. H. The Wernicke–Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations // Contemp. Neurol. Ser.— 1971.— Vol. 7. — P. 1–206. <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view-File/457/443>.
30. Weidauer S., Nichtweiss M., Lanfermann H., Zanella F. E. Wernicke's encephalopathy: MR findings and clinical presentation // Eur. Radiol. — 2003. — Vol. 13. — P. 1001–1009. <https://www.ajronline.org/doi/pdfplus/10.2214/AJR.07.3959>.
31. Kattah JC. The Spectrum of vestibular and ocular motor abnormalities in thiamine deficiency. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017; 17:40. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0747-9>.
32. Herrell HE. Nausea and vomiting of pregnancy. Am Fam Physician. 2014; 89:965–970. <https://www.aafp.org/afp/2014/0615/p965.html>.
33. Chataway J, Hardman E. Thiamine in Wernicke's syndrome — how much and how long? Postgrad Med J. 1995; 71:249. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2398086/>.
34. Donnino MW, Vega J, Miller J, Walsh M. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. Ann Emerg Med. 2007; 50: 715–721. <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2018/6/downloads/ru/1172661222018061088>.
35. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Europ J of Neurol. 2010;17:1408–1418. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x>.

Надійшла: 24.05.2022

## Відомості про авторів

**І. А. Жабченко**, д. мед. н., професор, керівник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ. ORCID: 0000-0001-5622-5813

**Т. М. Коваленко**, к. н. з фіз. вих. та спорту, старший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України». ORCID: 0000-0001-7999-7066

**І. С. Ліщенко**, к. мед. н., науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України». ORCID: 0000-0002-0124-765X

**А. А. Вінська**, лікар-інтерн відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України»

**IMS**

**18** світовий  
конгрес  
**з МЕНОПАУЗИ**

**26 – 29 жовтня 2022**  
**Лісабон, Португалія**

**www.imslisbon2022.com**

