

**ПОКАЗНИКИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ В РАНЬОМУ ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ ТА ВАЗОАКТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ**

**В.Р. Герасимчук**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ В РАННЕМ ВОССТАВОВАТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ И ВАЗОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**В.Р. Герасимчук**

ДВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

**INDICATORS OF ENERGY METABOLISM IN PATIENTS DURING THE EARLY RECOVERY PERIOD OF ISCHEMIC STROKE UNDER THE INFLUENCE OF COMPLEX THERAPY USING NEUROPROTECTORS AND VASOACTIVE DRUGS**

**V. R. Gerasymchuk**

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Резюме.** Ішемічний інсульт (ІІ) залишається однією із найбільш актуальних медико-соціальних проблем сьогодення та провідною причиною інвалідизації неврологічних хворих.

**Мета роботи:** дослідження та оцінка ефективності комплексної терапії із застосуванням холіну альфосцерату та вінкаміну у хворих в ранньому відновному періоді ІІ з урахуванням стану процесів енергетичного обміну.

**Матеріали та методи.** Обстежено 66 пацієнтів в ранньому відновному періоді первинного гемісферного ІІ, рандомізованих на 2 групи. 1 група отримувала базисну терапію для вторинної профілактики інсульту. Хворі 2 групи, окрім базисної терапії, отримували холіну альфосцерат та вінкамін упродовж 2 місяців. Проведено оцінку неврологічного дефіциту та функціонального стану хворих за шкалою NIHSS, Скандинавською шкалою інсульту (СШ) та індексом Бартела (ІБ), визначено вміст молочної та пірвіноградної кислоти в сироватці крові.

**Результати.** Після проведеного лікування у 2 групі спостерігалось вірогідне зниження оцінки за NIHSS на 17,7%, і зростання бала за СШ на 22,7% та ІБ на 16,2% від вихідного рівня ( $p < 0,05$ ). Через 1 міс. після ІІ виявлено кореляційний зв'язок середньої сили ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,031$ ) між вмістом лактату та оцінкою за NIHSS, та зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом лактату та оцінкою за СШ ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,032$ ). Крім того, підвищений вихідний рівень лактату зворотно корелював із оцінкою за СШ через 3 міс. після ІІ ( $r = -0,41$ ;  $p = 0,036$ ), а коефіцієнт лактат/піруват – із балом за СШ ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,039$ ) та ІБ ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,046$ ).

**Висновки.** Для раннього відновного періоду ІІ характерні порушення енергетичного обміну із проявами активізації анаеробного гліколізу із підвищенням рівня лактату та коефіцієнту лактат/піруват в сироватці крові, що може бути передвісником несприятливого функціонального виходу. Комплексна терапія із застосуванням холіну альфосцерату та вінкаміну може сприяти нормалізації показників енергетичного обміну та зменшенню клінічних проявів неврологічних порушень.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, ранній відновний період, енергетичний обмін, лактат, піруват.

**Резюме.** Ишемический инсульт (ИИ) остается одной из самых актуальных медико-социальных проблем современности и ведущей причиной инвалидизации неврологических больных.

**Цель работы:** исследование и оценка эффективности комплексной терапии с применением холина альфосцерата и винкамина у больных в раннем восстановительном периоде ИИ с учетом состояния процессов энергетического обмена.

**Материалы и методы.** Обследовано 66 пациентов в раннем восстановительном периоде первичного гемисферного ИИ, рандомизированных на 2 группы. 1 группа получала базисную терапию для вторичной профилактики инсульта. Больные 2 группы, кроме базисной терапии, получали холина альфосцерат и винкамин в течение 2 месяцев. Проведена оценка неврологического дефицита и функционального состояния больных по шкале NIHSS, Скандинавской шкале инсульта (СШИ) и индексу Бартела (ИБ), определено содержание молочной и пировиноградной кислоты в сыворотке крови.

**Результаты.** После проведенного лечения во 2 группе наблюдалось достоверное снижение оценки NIHSS на 17,7%, и рост балла по СШИ на 22,7% и ИБ на 16,2% от исходного уровня ( $p < 0,05$ ). Через 1 мес. после ИИ обнаружено корреляционную связь средней силы ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,031$ ) между содержанием лактата и оценкой по NIHSS, и обратную корреляционную связь средней силы между содержанием лактата и оценкой по СШИ ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,032$ ). Кроме того, повышенный исходный уровень лактата обратно коррелировал с оценкой по СШИ через 3 мес. после ИИ ( $r = -0,41$ ;  $p = 0,036$ ), а коэффициент лактат/пируват - с баллом по СШИ ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,039$ ) и ИБ ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,046$ ).

**Выводы.** Для раннего восстановительного периода ИИ характерны нарушения энергетического обмена с проявлениями активизации анаэробного гликолиза с повышением уровня лактата и коэффициента лактат/пируват в сыворотке крови, что может быть предвестником неблагоприятного функционального выхода. Комплексная терапия с применением холина альфосцерата и винкамина может способствовать нормализации показателей энергетического обмена и уменьшению клинических проявлений неврологических нарушений.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, ранний восстановительный период, энергетический обмен, лактат, пируват.

**Abstract.** Ischemic stroke remains one of the most urgent health and social problems as well as the leading cause of disability in neurological patients.

**The objective** of the research was to study and evaluate the efficiency of complex therapy using choline alfoscerate and vincamine in patients during the early recovery period of ischemic stroke considering the processes of energy metabolism.

**Materials and methods.** The study involved 66 patients in the early recovery period of primary hemispheric ischemic stroke being randomized into 2 groups. Group 1 received basic therapy for secondary prevention of stroke. Patients of Group 2 received choline alfoscerate and vincamine for 2 months in addition to basic therapy. The evaluation of neurological deficit and functional status of patients was carried out using the NIH Stroke Scale, the Scandinavian stroke scale (SSS) and the Barthel Index; the concentration of lactic and pyruvic acid in serum was determined.

**Results.** After treatment the NIH Stroke Scale score decreased significantly by 17.7%, the SSS score increased by 22.7% and the Barthel

Index increased by 16.2% in Group 2 ( $p < 0.05$ ). There was detected a moderate correlation ( $r = 0.34$ ;  $p = 0.031$ ) between the lactate level and the NIH Stroke Scale score as well as a moderate inverse correlation between the lactate level and the SSS score ( $r = -0.42$ ;  $p = 0.032$ ) one month after stroke. In addition, 3 months after stroke increased initial lactate level correlated inversely with the SSS score ( $r = -0.41$ ;  $p = 0.036$ ) and the lactate-to-pyruvate ratio correlated with the SSS score ( $r = -0.47$ ;  $p = 0.039$ ) and the Barthel Index ( $r = -0.29$ ;  $p = 0.046$ ).

**Conclusions.** Early recovery period of ischemic stroke is characterized by the disorders of energy metabolism, signs of activation of anaerobic glycolysis with increased serum levels of lactate and lactate-to-pyruvate ratio which may be predictors of unfavourable functional outcome. Complex therapy using choline alfoscerate and vincamine can contribute to the normalization of energy metabolism as well as to the reduction in clinical manifestations of neurological disorders.

**Keywords:** ischemic stroke; early recovery period; energy metabolism; lactate; pyruvate.

**Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень.** Ішемічний інсульт (ІІ) залишається однією із найбільш актуальних медичних та соціальних проблем сьогодні. Хворі з наслідками мозкового інсульту займають перше місце в структурі первинної інвалідності серед неврологічних хворих [4].

Пріоритетом у лікуванні хворих після перенесеного ІІ є їх реабілітація та соціальна реадaptaція. Максимальне відновлення можливе в перші 6 місяців після інсульту. Провідним механізмом відновлення порушених функцій є нейропластичність [1]. Нейропластичність реалізується головним чином завдяки механізмам синаптичної стабілізації. При цьому відбувається зміна функціональної активності синапсів, довжини та конфігурації їх активних зон, формування нових синапсів, регулювання ефективності синаптичної передачі, зміна порогу збудливості потенціал-залежних мембранних каналів [1, 6]. Ці процеси потребують значних енергетичних резервів, тому стимуляція метаболічних процесів у нейронах та забезпечення адекватної перфузії шляхом оптимізації церебральної гемодинаміки стають передумовою ефективного відновлення втрачених функцій.

Серед нейропротекторів особливу увагу привертає холіну альфосцерат, який в організмі людини розщеплюється на холін і гліцерофосфат. Вільний холін метаболізується і усуває дефіцит ацетилхоліну, стимулюючи холінергічну синаптичну нейротрансмісію, а гліцерофосфат, який є попередником фосфатидилхоліну, сприяє стабілізації нейрональних та мітохондріальних мембран [3]. У свою чергу вінкамін має селективну вазорегуляторну дію на церебральні судини, сприяючи адаптації кровотоку до метаболічних потреб мозку, а також може підвищувати ефективність поглинання глюкози та кисню тканиною мозку і таким чином зміцувати метаболізм глюкози в бік енергетично більш вигідного аеробного шляху [2]. Тому комбіноване застосування вказаних препаратів може сприяти стимуляції нейропластичності і досягненню максимального ефекту у відновленні порушених функцій після перенесеного інсульту.

**Мета роботи:** дослідження та оцінка ефективності комплексної терапії із застосуванням холіну альфосцерату та вінкаміну у хворих в ранньому відновному періоді ІІ з урахуванням стану процесів енергетичного обміну.

#### Матеріал і методи

У процесі дослідження було обстежено 66 пацієнтів (41 чоловік і 25 жінок, середній вік  $56,23 \pm 2,96$  років) в ранньому відновному періоді первинного гемісферного ІІ. Інсульт був локалізований у лівій гемісфері головного мозку в 38 осіб (57,6%), у правій гемісфері – в 28 (42,4%) хворих. Критеріями виключення з дослідження були: геморагічний інсульт, повторний ІІ, інсульт у вертебро-базиллярному басейні, наявність декомпенсованої соматичної патології. Контрольну групу (КГ) склали 15 осіб, репрезентативних за віком та статтю, без анамнезу гострих порушень мозкового кровообігу та тяжкої соматичної патології.

Дослідження проводилось на базі відділення судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Перед включенням у дослідження у всіх пацієнтів отримано поінформовану згоду. Підбір хворих проводився у гострому

періоді ІІ. В подальшому після виписки із стаціонару відбувались 2 візити із обстеженням пацієнтів через 1 та 3 місяці після перенесеного ІІ.

Пацієнти були рандомізовані на 2 групи методом випадкових чисел. 1 група (34 особи, середній вік  $55,51 \pm 2,63$  років) отримувала базисну терапію для вторинної профілактики інсульту (антиагреганти, антигіпертензивні та гіполіпідемічні препарати) згідно з Наказом МОЗ України №602 від 03.08.2012 р. Хворі 2 групи (32 особи, середній вік  $57,45 \pm 2,38$  років), окрім базисної терапії, отримували холіну альфосцерат по 1 таблетці 400 мг двічі на добу та вінкамін по 1 таблетці 30 мг двічі на день упродовж 2 місяців.

Усім хворим проводили клініко-неврологічне обстеження за спеціально розробленою схемою. Оцінку неврологічного дефіциту та функціонального стану хворих здійснювали за шкалою NIHSS, Скандинавською шкалою інсульту (СШІ) та індексом Бартела (ІБ).

Вміст молочної та пірвіноградної кислоти в сироватці венозної крові визначали колориметричним методом при використанні довжини хвиль 565 нм і 440 нм відповідно.

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням пакету статистичного аналізу даних Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.) та MS Excel із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки результатів.

#### Результати та обговорення

При обстеженні в неврологічному статусі пацієнтів через 3 місяці після перенесеного ІІ в обох групах хворих спостерігалась позитивна динаміка при оцінці за NIHSS та СШІ (табл. 1). У 1 групі бал за NIHSS знизився на 9,6% із початкових  $7,36 \pm 0,65$  балів, у 2 групі – на 17,7%, проте ці зміни були вірогідними лише у пацієнтів 2 групи ( $p < 0,05$ ). Також у 2 групі виявлено вірогідне зростання ( $p < 0,05$ ) загального балу за СШІ на 22,7% та ІБ на 16,2% від вихідного рівня.

Показники енергетичного обміну (табл. 2) у хворих після перенесеного ІІ відрізнялись від КГ за рахунок підвищення концентрації лактату в крові та збільшення коефіцієнту лактат/піруват ( $p < 0,05$ ). Високий рівень молочної кислоти та зміни коефіцієнту лактат/піруват у бік збільшення свідчили про зсув процесів енергетичного обміну в бік менш енергопродуктивного анаеробного гліколізу, що може бути наслідком церебральної гіперперфузії та недостатньої оксигенації мозкової тканини [7]. Вміст пірувату протягом 3 міс. після ІІ в 1 та 2 групах суттєво не відрізнявся від показників КГ ( $p > 0,05$ ), тому динаміка коефіцієнту лактат/піруват зумовлена змінами концентрації молочної кислоти. Після проведеного лікування у 2 групі спостерігалось вірогідне зниження вмісту лактату і, як наслідок, коефіцієнту лактат/піруват, що вказує на оптимізацію метаболічних процесів

**Таблиця 1. Динаміка показників неврологічного дефіциту,  $M \pm m$**

Шкала	1 група		2 група	
	1 міс.	3 міс.	1 міс.	3 міс.
NIHSS	$7,36 \pm 0,65$	$6,65 \pm 0,61$	$7,41 \pm 0,69$	$6,12 \pm 0,58^*$
СШІ	$40,5 \pm 1,84$	$45,8 \pm 2,43$	$39,4 \pm 1,76$	$48,1 \pm 2,28^*$
ІБ	$76,0 \pm 2,16$	$82,0 \pm 2,98$	$71,0 \pm 2,34$	$82,5 \pm 3,09^*$

Примітка: \* -  $p < 0,05$  порівняно із показниками до лікування

**Таблиця 2. Динаміка вмісту лактату та пірувату в сироватці крові, М±m**

Показник	Термін	Лактат, ммоль/л	Піруват, ммоль/л	Лактат/піруват
КГ		0,128±0,036	0,0276±0,0064	4,64±0,93
1 група	1 міс.	0,482±0,057*	0,0271±0,0071	17,79±1,94*
	3 міс.	0,34±0,039*	0,028±0,0074	12,14±0,87*#
2 група	1 міс.	0,489±0,059*	0,264±0,0069	18,52±2,09*
	3 міс.	0,22±0,041*#^	0,028±0,071	7,85±0,88*#^

Примітка: \* -  $p < 0,05$  порівняно із контрольною групою; # -  $p < 0,05$  порівняно із показниками до лікування; ^ -  $p < 0,05$  порівняно із показниками 1 групи

під впливом проведеної терапії.

При аналізі отриманих результатів спостерігався взаємозв'язок між показниками енергетичного обміну та проявами неврологічного дефіциту (табл. 3). Через 1 міс. після ІІ виявлено кореляційний зв'язок середньої сили ( $r=0,34$ ;  $p=0,031$ ) між вмістом лактату та оцінкою за NIHSS, та зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом лактату та оцінкою за СШ ( $r=-0,42$ ;  $p=0,032$ ). Аналогічні закономірності спостерігались між коефіцієнтом лактат/піруват та оцінками за NIHSS і СШ. Крім того, підвищений вихідний рівень лактату зворотно корелював із оцінкою за СШ через 3 міс. після ІІ ( $r=-0,41$ ;  $p=0,036$ ), а коефіцієнт лактат/піруват – із балом за СШ ( $r=-0,47$ ;  $p=0,039$ ) та ІБ ( $r=-0,29$ ;  $p=0,046$ ).

Зміни концентрації лактату (табл. 4) супроводжувались

**Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між динамікою показників енергетичного обміну та проявів неврологічного дефіциту**

Показник	Лактат	Лактат/піруват
NIHSS	$r=0,29$ ( $p=0,057$ )	$r=0,31$ ( $p=0,042$ )*
СШ	$r=-0,34$ ( $p=0,032$ )*	$r=-0,39$ ( $p=0,034$ )*
ІБ	$r=-0,18$ ( $p=0,072$ )	$r=-0,21$ ( $p=0,046$ )*

Примітка: \* - вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,05$ )

зворотнім кореляційним зв'язком середньої сили із оцінкою за СШ ( $r=-0,34$ ;  $p=0,032$ ), а зміни коефіцієнта лактат/піруват вірогідно корелювали ( $p < 0,05$ ) із динамікою неврологічного дефіциту за NIHSS, СШ та ІБ.

Отримані результати можуть свідчити про те, що ранній відновний період ІІ супроводжується проявами порушення енергетичного обміну із тенденцією до активізації анаеробного гліколізу. Це спричиняє недостатність енергетичного забезпечення нейронів, оскільки анаеробний гліколіз супроводжується утворенням меншої кількості молекул АТФ, порівняно із аеробним [5]. Такі зміни можуть негативно впливати на перебіг відновного періоду ІІ. З огляду на це підвищення вмісту лактату, який є основним метаболітом анаеробного гліколізу, та коефіцієнту лактат/піруват через 1 місяць після ІІ може бути передвісником несприятливого функціонального виходу, що потребує певної медикаментозної корекції [7, 8]. Комплексна терапія із застосуванням холіну альфосцерату та вінкаміну сприяє нормалізації показників енергетичного обміну, що корелює зі зменшенням клінічних проявів неврологічних порушень. Тому використання вказаних препаратів може сприяти кращому відновленню порушених функцій та підвищувати ефективність комплексу заходів із реабілітації хворих після перенесеного ІІ.

**Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між вихідними показниками енергетичного обміну та проявами неврологічного дефіциту в динаміці**

Показник	Термін	Лактат	Лактат/піруват
NIHSS	1 міс.	$r=0,34$ ( $p=0,031$ )*	$r=0,37$ ( $p=0,039$ )*
	3 міс.	$r=0,36$ ( $p=0,058$ )	$r=0,41$ ( $p=0,056$ )
СШ	1 міс.	$r=-0,42$ ( $p=0,032$ )*	$r=-0,44$ ( $p=0,042$ )*
	3 міс.	$r=-0,41$ ( $p=0,036$ )*	$r=-0,47$ ( $p=0,039$ )*
ІБ	1 міс.	$r=-0,27$ ( $p=0,061$ )	$r=-0,31$ ( $p=0,065$ )
	3 міс.	$r=-0,22$ ( $p=0,059$ )	$r=-0,29$ ( $p=0,046$ )*

Примітка: \* - вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,05$ )

### Висновки

1. Для раннього відновного періоду ішемічного інсульту характерні порушення енергетичного обміну із проявами активізації анаеробного гліколізу.

2. Підвищення рівня лактату та коефіцієнту лактат/піруват у сироватці крові хворих через 1 місяць після перенесеного ішемічного інсульту може бути передвісником менш ефективного відновлення та несприятливого функціонального виходу.

3. Комплексна терапія із застосуванням холіну альфосцерату та вінкаміну може сприяти нормалізації показників енергетичного обміну та зменшенню клінічних проявів неврологічних порушень.

### Перспективи подальших досліджень

Корекція порушень енергетичного обміну може сприяти підвищенню ефективності реабілітації пацієнтів у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту, що потребує подальших досліджень із залученням більшої кількості пацієнтів.

### Література

1. Боголепова А.Н. Проблема нейропластичності в неврології / А. Н. Боголепова, Е. И. Цуканова // Міжнародний неврологічний журнал. – 2010. - №8 (38). – с. 69-72.
2. Бурчинский С.Г. Ишемия головного мозга: возможности комплексной фармакологической коррекции / С. Г. Бурчинский // Український вісник психоневрології – 2006. – Т. 14, №1. – С. 15–18.
3. Мищенко Т. С. Глиатилін в ліценції постінсультних больних / Т. С. Мищенко, В. Н. Мищенко, И. А. Лапшина // Здоров'я України. – 2012. - №1/1. – с. 5.
4. Хобзей Н. К. Особенности эпидемиологии инвалидности при заболеваниях нервной системы в Украине / Н. К. Хобзей, Т. С. Мищенко, В. А. Голик // Международный неврологический журнал. – 2011. - №5. – с. 15-19.
5. Lactate metabolism shift in CHO cell culture: the role of mitochondrial oxidative activity / F. Zagari, M. Jordan, M. Stettler et al. // New Biotechnology. – 2013. – Vol. 30 (2). – P. 238–245.
6. Murphy T. H. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behavior / T. H. Murphy, D. Corbett // Nature Reviews. Neuroscience. – 2009. – Vol. 10. – P. 861-872.
7. Spectroscopy of reperfused tissue after stroke reveals heightened metabolism in patients with good clinical outcomes / A. Bivard, V. Krishnamurthy, P. Stanwell et al. // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2014. – Vol. 34. – P. 1944–1950.
8. The association of plasma lactate with incident cardiovascular outcomes: The ARIC Study / K. Matsushita, E. K. Williams, M. L. Mongraw-Chaffin et al. // American Journal of Epidemiology. – 2013. – Vol. 178, №3. – P. 401-409.

Одержано 22.02.2016 року.