

# Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія: оновлений погляд на можливість сучасної підтримувальної терапії

2022 рік, що триває, став часом великих змін не тільки у світовій політиці, соціальному устрої, а й у медичній сфері: зміни торкнулися Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) – 1 січня почалася ера застосування оновленої версії 11-го перегляду. У МКХ-11 з'явився новий блок «Церебральна ішемія», котрий включає транзиторні ішемічні атаки, церебральні ішемічні інсульти, інші визначені та невизначені випадки церебральної ішемії, які раніше кодувалися в різних розділах МКХ-10. Також представлено нову рубрику «Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» (8B24), котра описує ураження головного мозку внаслідок комбінованого впливу гіпоксії й ішемії та підкреслює патофізіологічну значущість аноксії, гіпоксії у формуванні церебральної патології. Саме ця нозологічна форма відповідає терміну «хронічна ішемія мозку», який раніше застосовувався в МКХ-10. Отже, настав час по-новому формулювати клінічний діагноз і кодувати його.

### Особливості патогенезу

Незмінними залишилися уявлення щодо патогенезу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ), у виникненні якої значну увагу приділяють атеросклеротичному ураженню судин, ендотеліальній дисфункції (ЕД), ушкодженню мембран нервових клітин, зміні вмісту провідних нейромедіаторів (холін, ацетилхолін), артеріальній гіпертензії, порушенню мікроциркуляції. Основними ланками патогенезу ГІЕ є порушення функціонування ендотелію,

падіння вмісту оксиду азоту (NO), утруднення вазодилатації, активація нейрозапалення, пошкодження мембран нервових клітин, нейродеструкція, виникнення неврологічного дефіциту / когнітивних порушень (Fan M. et al., 2021) із подальшим замкненням патогенетичного ланцюга та розвитком так званого хибного кола.

ЕД, зокрема церебральна, вважається важливим біомаркером ішемічної цереброваскулярної патології та ГІЕ (Karlsson W. et al., 2017). Явища недостатньої ендотеліозалежної вазодилатації зафіксовано в осіб похилого

віку, у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, транзиторну ішемічну атаку, а також у пацієнтів із лейкоареозом (Karlsson W. et al., 2017). Лейкоареоз являє собою звичайний процес старіння головного мозку, він супроводжується появою вогнищ у білій речовині, формування котрих асоційовано з розвитком деменції й інших нейродегенеративних захворювань (Calabro R. et al., 2013). Доведено, що зниження вмісту циркулювального NO, порушення вазодилатації відіграє значну роль у розвитку великого депресивного розладу (ВДР), шизофренії, тривожних і афективних розладів, когнітивного зниження, а також сприяє активації тромбоцитів, посилює ЕД та підвищує вміст прозапальних цитокінів (Fan M. et al., 2021).

на мітохондріальну енцефалопатію (Rodan L. et al., 2020). Призначення L-аргініну протидіє розвитку когнітивних порушень в ослаблених літніх пацієнтів із гіпертонією (рис. 1), сприяє поліпшенню показників тесту Монреальської когнітивної оцінки (MoCA) та зменшенню мітохондріального окислювального стресу в ендотелії (Mone P. et al., 2022).

### Можливості терапевтичної корекції

#### L-аргінін

Одним зі способів розірвання описаного хибного кола є відновлення стану та функції судинного ендотелію за допомогою природної напіввезамінної амінокислоти – L-аргініну, який використовується організмом для синтезу ендогенного NO (Adebayo A. et al., 2021). Значні зміни метаболізму L-аргініну з розвитком абсолютного/відносного дефіциту цієї амінокислоти спостерігають у разі ГІЕ, судинних церебральних катастроф (Mader M. et al., 2022). Зниження вмісту L-аргініну у хворих на ВДР підтверджують M. Fan і співавт. (2021). Доведено, що відновлення рівня L-аргініну сприяє підвищенню енергетичних запасів у мітохондріях і відновленню їхньої функції, інгібуванню синтезу реактивних форм кисню та процесів апоптозу, зниженню ЕД, активації синтезу білка, покращенню стану хворих (Rodrigues-Krause J. et al., 2018).

Доведено, що 24-місячний прийом L-аргініну (6 г/добу) асоціюється з покращенням когнітивних функцій, поліпшенням ходи в осіб із лейкоареозом (Calabro R. et al., 2013), а 6-тижневий курс перорального L-аргініну (100 мг/кг 3 р/добу) дає змогу нормалізувати церебральний кровообіг, вибірково підвищити цереброваскулярну реактивність у хворих

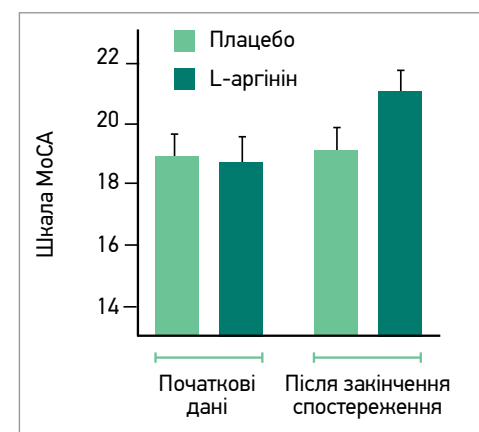


Рис. 1. Динаміка значень шкали MoCA на тлі лікування L-аргініном літніх пацієнтів із гіпертонією (за P. Mone et al., 2022)

Останнім часом висловлюються думки, що призначення L-аргініну хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19) дасть змогу вірогідно зменшити ЕД, покращити вищі нервові функції та мінімізувати когнітивні порушення (Adebayo A. et al., 2021).

#### Цитиколін

Іншим способом подолання хибного кола при ГІЕ може бути відновлення цілісності нервових клітин та інгібування нейрозапалення. Із цієї метою експерти міжнародного рівня пропонують використовувати цитиколін – природну ендогенну хімічну сполуку, яка має комплексні нейропротекторні властивості завдяки наявності двох важливих складових компонентів: амінокислоти цитидин і холіну – вітаміну B<sub>4</sub> (Jasielski P. et al., 2020).

Будучи проміжним продуктом біосинтезу фосфатидилхоліну та сфінгомієліну, цитиколін посилює синтез цитидину, підвищуючи вміст фосфатидилхоліну в нервових клітинах і відновлюючи їхні пошкоджені мембрани, й одночасно інгібує активацію фосфоліпази A1 (Jasielski P. et al., 2020),

## НЕЙРОЦИТИН® С

ЩОБ «ПОТІМ» НЕ ПЕРЕЙШЛО В «НІКОЛИ»

**20**

ДНІВ ТЕРАПІЇ

- Відновлення когнітивних функцій хворих
- Покращення пам'яті, концентрації, уваги
- Усунення головних болей, запаморочення
- Стабілізація емоційного стану

**НАЙБІЛЬШИЙ** оральний розчин цитиколіну 200 мл – сприяє дотриманню курсу терапії!

1. Згідно з даними аналітичної системи Proxima Research станом на серпень 2022 року. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією. Препарат має протипоказання. Даний матеріал призначений для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів.

**ЮРІЯ-ФАРМ**

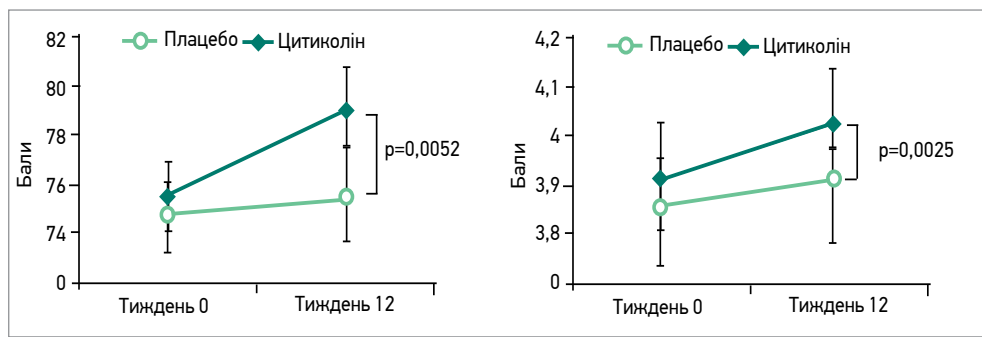


Рис. 2. Динаміка епізодичної пам'яті та зіставлення парних ознак у літніх осіб із віковими порушеннями пам'яті на тлі прийому цитиколіну (за E. Nakazaki et al., 2021)

прозапальних цитокінів і сприяє синтезу протизапальних цитокінів (Al-Kuraishy H. et al., 2022), що, з одного боку, зумовлює активацію репаративних процесів, з іншого – протидіє нейрозапаленню та нейродеструкції (Fragiotta S. et al., 2022). Цитиколін запобігає розвитку ЕД, посилює нейрогенез, гліогенез і синаптогенез, знижуючи тим самим негативний вплив нейродегенеративних процесів (Fragiotta S. et al., 2022).

Позитивний вплив цитиколіну на когнітивні функції підтверджений у декількох рандомізованих контрольованих дослідженнях, в одному з них оцінювали його вплив на стан літніх осіб із віковими порушеннями пам'яті. У групі цитиколіну вчені констатували вірогідне покращення обсягу зорово-просторової пам'яті, епізодичної пам'яті, результатів тесту зіставлення парних ознак (у всіх випадках  $p < 0,00625$ ; рис. 2), а також загальної пам'яті ( $p = 0,0052$ ) порівняно з групою плацебо (Nakazaki E. et al., 2021).

Описано позитивний вплив цитиколіну (500 мг протягом 30 днів) на вищі психічні функції в пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями ( $n=54$ ; Nemkova S. et al., 2021). Уже через 2 тиж лікування зафіксовано вірогідне покращення уваги у 81,9% пацієнтів, пам'яті – у 50% ( $p=0,008$ ), продуктивності вербальної уяви – у 68,2% ( $p=0,015$ ), лічильної функції – у 60% ( $p=0,015$ ), зорово-моторної координації та динамічного праксису – у 86,4% ( $p=0,003$ ), швидкості й ефективності розумової праці ( $p=0,001$ ). Після завершення повного курсу лікування спостерігали вірогідне покращення пам'яті (58,3% випадків;  $p=0,007$ ), поліпшення концентрації уваги (64%) та рахункових функцій (64,3%;  $p=0,011$ ), продуктивності вербальної уяви (63,3%), зорово-моторної координації та динамічного праксису (86,4%;  $p=0,007$ ), швидкості й ефективності розумової праці ( $p=0,006$ ) (Nemkova S. et al., 2021).

Передбачається, що призначення цитиколіну за тяжкого перебігу COVID-19 дасть змогу захистити нервову систему та запобігти когнітивному зниженню (Al-Kuraishy H. et al., 2022). «Підтримуючи адекватну структуру та функцію фосфоліпідів у клітинах мозку, цитиколін – попередник природного метаболіту фосфоліпиду фосфатидилхоліну – може протидіяти виникненню різноманітних неврологічних захворювань і, гіпотетично, когнітивних дефектів після COVID-19», – вважають Y. Turana та співавт. (2021).

### Цитиколін С і Тівортін Аспартат – відмінна комбінація

Сучасний фармацевтичний ринок містить достатню кількість препаратів з активною речовиною цитиколін, але серед них особливо вирізняється Нейроцитин С (український виробник – компанія «Юрія-Фарм»). Як й інші препарати цитиколіну, Нейроцитин С сприяє синтезу фосфоліпідів нейрональних мембран, захищає нервові клітини, запобігає їх загибелі та вірогідно покращує пам'ять, увагу, виконавчі функції, орієнтацію в просторі. Характерними особливостями Нейроцитину С є рідка форма випуску (пероральний розчин), великий обсяг флакона й економічна доступність. Можливість легко проковтнути ліки є дуже важливою для значної популяції осіб похилого та старечого віку, котрі вимушені подрібнювати таблетки/капсули з метою поліпшення ковтання через наявність супутньої дисфагії. Мінімальний курс лікування пероральним цитиколіном становить 20 діб, саме ця тривалість дає змогу досягти стійкого терапевтичного ефекту. На жаль, не всі пацієнти здатні придбати цитиколін, які представляють інші виробники, та забезпечити потрібну тривалість лікування, що позначається на ефективності терапії. Нейроцитин С має найбільший на ринку обсяг флакона (200 мл), якого достатньо для повного курсу лікування, також засіб є економічно доступним для значної кількості пацієнтів.

Із метою покращення нейропротекторного впливу Нейроцитин С можна комбінувати з Тівортіном Аспартат (L-аргінін), який забезпечує комплексний захист судин, зменшуючи ЕД, покращуючи ендотеліальну вазодилатацію, нормалізуючи мікроциркуляцію та частково відновлюючи цереброваскулярну реактивність. Прийом Тівортину Аспартат сприяє усуненню запаморочення, зменшенню втомлюваності, головного болю, зникненню тривожності та дратливості.

Сучасна підтримувальна терапія ГЕ передбачає застосування цитиколіну та L-аргініну. Комбіноване призначення цитиколіну (Нейроцитин С) та L-аргініну (Тівортін Аспартат) хворим на ГЕ забезпечує поліпшення когнітивних здібностей, зменшення ймовірності виникнення несприятливих гострих мозкових подій і асоціюється з добрим комплаєнсом.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Тетяна Можина**



О.М. Радченко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

## Нервова система як пускова ланка загального адаптаційного синдрому та її стан за умов різних адаптаційних реакцій

Продовження. Початок на стор. 38.

Згідно із проведеними опитуваннями, симпатична стигматизація була мінімальною за реакції спокійної активації, середньою за значенням – у разі стресу, орієнтування, підвищеної активації, а найвищою – при переактивації та неповноцінній адаптації. Цілком очікувано параметри парасимпатичної іннервації змінювалися навпаки: максимальна була при спокійній активації, середня – за стресу, орієнтування та підвищеної активації, а мінімальна – в разі переактивації та неповноцінної адаптації. Параметри діяльності симпатичного і парасимпатичного відділів нервової системи в хворих з реакцією орієнтування загалом були схожими на стресові, хоча спостерігається тенденція до зростання кількості хворих з перевагою активності симпатичної нервової системи та цифрового вираження симпатичної стигматизації.

Реакція спокійної активації характеризувалася однаковими значеннями як симпатичної, так і парасимпатичної іннервації. У 62±17% хворих переважала активність симпатичної нервової системи, яка була меншою, ніж при інших типах адаптаційних реакцій. Однак цифрове вираження переваги симпатичної нервової системи над парасимпатичною було мінімальним порівняно з іншими реакціями. Кількість пацієнтів із перевагою парасимпатичної іннервації за реакції спокійної активації була максимальною серед усіх типів реакцій. Ступінь парасимпатичної переваги також була найбільшою. У хворих спостерігалися лише негативні значення індексу Кердо, що свідчить про перевагу парасимпатичної стигматизації. Отже, в хворих з реакцією спокійної активації більше виражена активність парасимпатичної нервової системи, ніж за інших типів реакцій. У 2/3 хворих зі стресом переважала активність симпатичної нервової системи, в 1/3 – парасимпатичної. Однак на відміну від спокійної активації однаково часто зустрічалися як позитивні, так і негативні індекси Кердо. В разі реакції підвищеної активації показники активності обох субсистем були схожими на аналогічні при стресі та реакції орієнтування. Згідно зі значеннями індексу Кердо цей тип реакції був схожим на реакцію спокійної активації: у всіх хворих він був тільки негативним, абсолютне значення індексу було найменшим серед усіх типів реакцій.

Максимальна симпатична стигматизація була виявлена в хворих з реакціями переактивації та неповноцінної адаптації. Парасимпатична нервова система в цих пацієнтів мала мінімальну активність. Найбільша кількість хворих з перевагою симпатичної нервової системи, максимальні цифрові вираження її активності, найвищий індекс Кердо дозволяють вважати, що реакції переактивації та неповноцінної адаптації супроводжуються найбільшою активацією симпатичної нервової системи.

### Висновки

1. За даними літератури, провідною ланкою ЗАС є нервова система, яка здійснює регулювальну та контролювальну функції через складну взаємодію стрес-реалізувальних (нейрони паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, медули, стовбура мозку, які продукують кортикотропін-релізінг-гормон, аргінін-вазопресин, катехоламіни, інші нейрогормони) та стрес-лімітувальних (ГАМК-ергічна та опіоїдергічна системи, субстанція P, нейропептид Y, оксид азоту) систем. У межах теорії стресу Г. Сельє запропоновані психофізіологічні стресові моделі виникнення хвороб L. Sternbach (1966), R. Lachman (1972), R.S. Lasarus (1989).

2. Адаптаційні реакції орієнтування, спокійної та підвищеної активації схожі за основними параметрами діяльності нервової системи; для них характерні низькі значення тривожності, агресивності, пригніченості, втомлюваності, немає значної переваги симпатичної нервової системи, досить активна парасимпатична ланка.

3. Характеристики діяльності нервової системи реакцій стресу, переактивації та неповноцінної адаптації були схожими, вони супроводжувалися високими значеннями тривожності, пригніченості, агресивності, перевагою симпатичної іннервації над парасимпатичною, що дозволяє вважати їх несприятливими для подолання патологічного процесу.

4. Психоемоційна самооцінка, тест Спілбергера – Ханіна та активність вегетативної нервової системи можуть використовуватися в комплексній оцінці психосоматичного статусу.

Список літератури знаходиться в редакції.

