

Ендотеліальні механізми ушкодження гематоенцефалічного бар'єру при інфаркті головного мозку та сучасні можливості їх корекції

Малахов В.О., Личко В.С.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Резюме

Для вивчення впливу цитидиндифосфохоліну (ЦДФ-холіну) на дисфункцію гематоенцефалічного бар'єру обстежено 121 хворого з гострою церебральною ішемією, 60 з яких отримували 2000 мг розчину ЦДФ-холіну внутрішньовенно струменево протягом 10 діб. У ході дослідження виявлено позитивний ендотеліопротекторний ефект ЦДФ-холіну, який виражався у регресуванні рівнів альбуміну та оксиду азоту в спинномозковій рідині, що свідчить про корекцію церебральної ендотеліальної дисфункції.

Ключевые слова: гематоенцефалічний бар'єр, оксид азоту, альбумін.

Вступ

Інсульт - одна з основних причин захворюваності, інвалідизації та смертності в усьому світі. Частота гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) в Україні варіює від 100 до 120 тисяч і більше протягом 1 року [1, 3]. Останнім часом в Україні зберігається тенденція до зростання захворюваності на інсульт. У 2007 році захворюваність на мозковий інсульт в країні становила 278,2 на 100 тис. населення. При цьому 35,5 % усіх випадків захворювання відбулося у людей працездатного віку. В Україні смертність від мозкового інсульту в 2007 році становила 91,3 на 100 тис. населення. Тяжкі медико-соціальні наслідки ГПМК відбиваються на показниках інвалідизації населення. Лише близько 10-20 % хворих, які вижили, в змозі повернутися до колишньої праці [1].

Останнє десятиріччя ознаменувалося появою праць, що свідчать про динамічний характер структурно-функціональних змін у мозковій тканині внаслідок гострої гіперперфузії та ішемії, а також механізмів їх трансформації в інфаркт головного мозку (ІГМ) [2, 4, 14, 18].

Виснаження клітинних енергетичних ресурсів, надмірне накопичення збуджуючих амінокислот і пов'язана з цим ексайтотоксичність, утворення активних форм кисню з розвитком оксидантного стресу, розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД) та функціональних змін гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) є провідними патогенетичними механізмами при гострій ішемії головного мозку [4, 5, 9, 11, 19].

Усі ці процеси негативно впливають на клітинні мембрани, міжклітинні структури і, що важливо, на судинну стінку. При цьому відбувається ушкодження базальної судинної мембрани, щільних міжєндотеліальних контактів, ендотеліальної вистилки церебральних судин і як результат - розвиток функціональних порушень ГЕБ [6, 10, 12, 15, 16].

Питання про механізми порушення проникності ГЕБ певною мірою дотепер є дискусабельними, але в той же час дані зміни, що індукують патологічний каскад реакцій (лактат-ацидоз, ексайтотоксичність та оксидантний стрес), викликають "шокове відкриття" ГЕБ з боку нервової системи внаслідок загибелі клітин і супутнього набряку мозку, що може надалі індукувати некробіоз гіпоксії й експресію генів апоптозу [16, 19].

Таким чином, представлена сукупність клініко-патоморфологічних критеріїв, що свідчать про виражену дезорганізацію ГЕБ, поза сумнівом, є однією із значних патогенетичних ланок гострого церебрального інфаркту. Необхідно відзначити, що найуразливішою ділянкою є церебральний ендотелій судин, ступінь і структура ушкодження якого значно впливає на вираженість морфологічних змін базальних мембран і прилеглих до них нейронально-гліозних структур.

Вважається, що порушення синтезу фізіологічних концентрацій оксиду азоту (NO) відіграє найважливішу роль у механізмах ініціації та прогресуванні ЕД. Оксид азоту, що

утворюється з L-аргініну за участю ферменту NO-синтази (NOS), активує в гладком'язових клітинах гуанілатциклазу, яка стимулює синтез циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), чим забезпечується вазодилатація [2, 4, 14].

Вазопротекторні функції NO, крім участі у вазорегуляції, полягають у модуляції вивільнення вазоактивних медіаторів, пригніченні адгезії лейкоцитів до судинної стінки. Механізми антипроліферативної дії NO припускають його участь у ремоделюванні судинної стінки шляхом пригнічення мітогенезу та проліферації гладком'язових клітин і фібробластів [9, 18]. Важлива участь NO в пригніченні активації, секреторних функцій, адгезії та агрегації тромбоцитів шляхом підвищення в них рівня цГМФ [19].

Відмічено, що найбільш ранньою та постійною реакцією мозкової тканини на патологічні й біохімічні зміни є її набряк, розвиток якого відбувається поетапно. Через кілька хвилин після початку ішемії (при зниженні мозкового кровотоку до 50 %) у результаті ушкодження клітинної мембрани і накопичення води в клітині формується цитотоксичний церебральний набряк, що зумовлений запуском процесів ексайтотоксичності, порушенням активного транспорту іонів натрію через мембрани клітин, унаслідок чого Na^+ вільно входить у них й утримує воду. ГЕБ і сполучні ендотеліальні клітини залишаються поки що неушкодженими. На цьому етапі страждає переважно сіра речовина (кора, підкіркові ганглії). Протягом кількох діб поступове ушкодження ГЕБ призводить до вазогенного набряку, що характеризується збільшенням об'єму позаклітинної рідини, переважно в білій речовині, в результаті підвищення проникності капілярів за рахунок: а) метаболічних порушень транспортних систем ендотеліальних клітин; б) структурних ушкоджень ендотелію капілярів, що призводять до порушення міжендотеліальних зв'язків, розриву клітин, зростання піноцитозу [6, 7, 10, 12, 17, 20].

Індикатором ступеня проникності ГЕБ є рівень альбуміну в спинномозковій рідині (СМР). Останній, будучи білком крові, не синтезується місцево і тому може бути маркером імуноглобулінів, що проникли з системного кровотоку внаслідок порушеної функції ГЕБ [20].

Метою дослідження було визначення особливостей функціональних змін церебрального судинного ендотелію та ГЕБ у хворих в гострому періоді ІГМ і на їх підставі розробити діагностичні критерії захворювання й оптимізувати лікування.

Матеріали і методи

Основою даної праці були матеріали комплексного обстеження 121 хворого з першим інфарктом головного мозку. Серед хворих осіб чоловічої статі було 69 (57 %), жіночої - 52 (43 %). Середній вік обстежених становив $64,4 \pm 0,9$ року. Як контрольну групу обстежено 20 осіб (11 чоловіків та 9 жінок, середній вік - $58,3 \pm 0,7$ року) із ортопедичною патологією без ураження ЦНС, системних захворювань та порушень терморегуляції, яким проводилася перидуральна анестезія і які були однорідні за статтю та віком із групою хворих на інфаркт головного мозку.

З урахуванням активної ролі ендотеліальних механізмів у патогенезі гострої судинної патології головного мозку доцільним було призначення препаратів з ангіопротекторними властивостями. З цією метою нами в лікувальній схемі хворих на ІГМ застосовано розчин ЦДФ-холіну (проти набряковий, мембранотропний, ендотеліотропний, нейрорегенеративний, протизапальний, нейропротекторний, антиоксидантний ефекти), що здатний модифікувати продукцію NO-сполук ендотелієм [8, 13]. Залежно від призначеної медикаментозної терапії всі хворі на ІГМ були випадковим чином до початку лікування розподілені на 2 групи: 1-ша ($n = 61$) - недиференційована терапія + диференційована з призначенням базисного комплексу лікарських препаратів; 2-га ($n = 60$) - недиференційована терапія + базисна диференційована + 1000 мг розчину ЦДФ-холіну внутрішньовенно струменево 2 рази протягом 10 діб, потім перорально по 2 мл 3 рази на добу протягом 20 діб.

Оцінка тяжкості стану хворих проводилася з урахуванням рівня свідомості, наявності загальноомозкової симптоматики та вираженості неврологічного дефіциту за шкалою

інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS) і шкалою Глазго. На підставі цього всі хворі були розподілені на 2 клінічні підгрупи:

А (n = 79) - хворі в стані середнього ступеня тяжкості (середній бал за шкалою NIHSS: 1-ша група - $14,24 \pm 0,29$; 2-га група - $14,63 \pm 0,38$);

В (n = 42) - хворі в тяжкому стані (середній бал за шкалою NIHSS: 1-ша група - $23,65 \pm 0,45$; 2-га група - $24,17 \pm 0,35$).

Для докладної оцінки клініко-неврологічної картини обстежених хворих були використані шкали та карта обстеження. Неврологічне обстеження хворих включало збір скарг, анамнестичних даних про попередні захворювання, розвиток справжнього захворювання, фактори ризику, супутню патологію, лікарські препарати, що приймалися раніше; збір даних соматичного та неврологічного статусу з описом окремих симптомів і синдромів.

Параклінічні методи обстеження включали лабораторно-біохімічні методи (клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, ліпідний спектр крові, коагулограма), інструментальні методи (ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітки, офтальмоскопія, люмбальна пункція з вимірюванням лікворного тиску на 1-шу та 10-ту добу). Для верифікації діагнозу "інфаркт головного мозку", визначення розмірів вогнища та наявності мас-ефектів проводили комп'ютерну томографію головного мозку на томографі Siemens Somatom Emotion-6.

Про вміст NO в СМР судили за концентрацією його кінцевого стабільного метаболіту - нітриту (NO_2^-) і вмісту суми кінцевих метаболітів NO (нітрати + нітрити). Метод дослідження вмісту нітриту в СМР заснований на фотокалориметричному визначенні оптичної щільності забарвленого комплексу нітриту з реактивом Гріса (1% розчин сульфонаміду та 0,1% розчин N-1-нафтилетилен-діамінхлориду).

Визначення вмісту альбуміну в сироватці крові проводили фотокалориметричним методом із використанням набору Liquick Cog-ALBUMIN виробництва Cormay (Польща).

Визначення рівня альбуміну в СМР проводили імуноферментним методом з використанням тест-системи "Альбумін-ІФА" виробництва ТОВ НВЛ "Гранум" (Україна).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням пакета статистичного аналізу Statistica 8.0 for Windows.

Результати дослідження і їх обговорення

У ході дослідження виявлено 46 випадків (38 %) ІГМ, що зумовлені атеросклеротичним ураженням магістральних артерій голови. Більшу частину з них - 26 хворих (21,5 %) становили особи з середнім ступенем тяжкості. Кардіоемболічний підтип ІГМ встановлено у 32 хворих (26,3 %). Значно менша кількість осіб із лакунарним підтипом - 8 (6,8 %). У 35 випадках (28,9 %) причини та механізми розвитку ІГМ залишилися нез'ясованими.

Максимальна кількість хворих відмічена в стані середнього ступеня тяжкості (підгрупа А) - 79 (65,3 %) осіб. У тяжкому стані (підгрупа В) знаходилися 42 (34,7 %) хворі. Скарги хворих на ІГМ у дебюті захворювання практично були відсутні в більшості осіб.

Аналіз динаміки скарг хворих з ІГМ показав, що статистично вірогідному регресуванню ($p < 0,05$) піддавалися такі скарги, як шум у вухах і голові (від 14,9 до 6,6 % у 1-й групі та від 14,8 до 3,5 % у 2-й), нудота та блювання (від 22,3 до 4,3 % у 1-й групі та від 22,1 до 1,2 % у 2-й), порушення сну (від 31,8 до 11,6 % у 1-й групі та від 33,8 до 5,6 % у 2-й), при цьому відмічена чітка різниця в даних показниках між 1-ю та 2-ю групами після лікування.

При порівнянні ефективності вжитих методів лікування в обох групах виявлено, що додаткове призначення ЦДФ-холіну вірогідно покращує динаміку регресування чутливих порушень (84,6 % у 1-й групі та 68,3 % у 2-й), рухових розладів (65,4 % у 1-й групі та 46,8 % у 2-й), порушень вищих кіркових функцій (афатичні, агностичні розлади) - 40,8 % у 1-й групі та 21,9 % у 2-й; центрального ураження під'язикового нерва (53,8 % у 1-й групі та 48,8 % у 2-

й). Аналогічна тенденція спостерігалася щодо вегетативної дисфункції (зміна АТ, лабільність пульсу, зміна потовиділення) - 56,8 % у 1-й групі та 31,2 % у 2-й.

Зіставлення клінічної динаміки в групах хворих на ІГМ різного ступеня тяжкості, які отримували різні лікувальні комплекси, показало вірогідне прискорення регресування неврологічного дефіциту за середнім балом шкали NIHSS. Так, виявлена статистично вірогідна різниця середнього балу на 10-ту добу захворювання між 1-ю та 2-ю групами спостереження. При цьому в обох групах простежена тенденція до загального поліпшення стану у вигляді зниження сумарного клінічного балу: у 1-й групі - від $16,11 \pm 0,54$ до $13,28 \pm 0,86$; у 2-й групі - від $16,63 \pm 0,38$ до $11,17 \pm 1,52$, тобто хворі, які додатково отримували розчин ЦДФ-холіну, показали більш позитивну динаміку регресування неврологічної симптоматики в ході лікування. На 21-шу добу захворювання в обох групах середній клінічний бал продовжував знижуватися, однак у 2-й групі він був практично в 2 рази нижчий, ніж у 1-й.

При аналізі динаміки середнього балу на 10-ту добу за ступенем тяжкості ІГМ виявлено вірогідне зниження цього показника в підгрупах А обох груп, що свідчить про поліпшення клінічної картини у хворих середнього ступеня тяжкості та відсутність вірогідного регресування симптоматики у хворих із тяжким станом.

Летальність серед хворих із прогресуючим погіршенням стану, зростанням загальноомозкової симптоматики і неврологічного дефіциту, розвитком інтра- чи екстракраніальних ускладнень у 1-й групі становила 13,1 % (8 з 61 особи), тоді як у 2-й групі - 10 % (6 із 60 осіб).

Причинами летального кінця стали набряк головного мозку, що не купірувався лікарськими засобами ($n = 8$), тромбоемболія легеневої артерії ($n = 4$), гострий інфаркт міокарда ($n = 2$).

Таким чином, комплексне клініко-неврологічне обстеження хворих на ІГМ у динаміці захворювання показало більш виражену позитивну динаміку клінічної картини у хворих на ІГМ, які отримували додатково ЦДФ-холін. Це, можливо, пояснюється поліфакторною корекцією деяких патофізіологічних процесів, зокрема впливом на ЕД, та стабілізацією структур ГЕБ, що знаходять прояв у клінічній картині захворювання.

Найбільш вірогідною ланкою ЕД є система синтезу ендотеліального вазотонічного фактора - оксиду азоту [3, 11].

Про вміст оксиду азоту судили за концентрацією його стабільного кінцевого метаболіту - нітриту (NO_2) в СМР. Рівень NO_2 у хворих 1-ї ($4,02 \pm 0,18$ мкмоль/л) та 2-ї груп ($4,01 \pm 0,20$ мкмоль/л) на 1-шу добу захворювання перевищував контрольні значення більше ніж у 2 рази, а на 10-ту добу спостереження - критично знижувався в обох групах від контролю ($1,36 \pm 0,12$ та $1,65 \pm 0,09$ мкмоль/л відповідно). Разом із цим значення NO_2 в 2-й групі спостереження зберігалися на рівнях, значно наближених до контролю. Це може свідчити про сприятливішу відповідь церебрального ендотелію шляхом продукції судинорозширювального агента - NO в 2-й групі хворих.

Аналізуючи отримані дані, відзначимо, що в групі хворих середнього ступеня тяжкості на 1-шу добу захворювання рівень NO_2 в СМР максимально наближений до контролю; в динаміці простежено його зниження ($p < 0,05$). У групі тяжкохворих відмічено підвищення концентрацій NO_2 : у 1-й групі - на 1-шу добу його вміст значно більший від контролю ($p < 0,05$), на 10-ту добу - вірогідно менше контрольних значень; у 2-й групі цей показник початково підвищений з тенденцією до зниження в динаміці.

Отже, можна виділити групу хворих з найбільш грубими змінами в NO -системі - це тяжкий ступінь ІГМ, що вказує на початкову гіперстимуляцію продукції NO та зниження інактивації оксиду азоту при тяжких церебральних катастрофах. Відмічені вищі значення NO_2 в підгрупі В у хворих 2-ї групи з наближенням до контрольного показника.

При аналізі кореляційних зв'язків між рівнем нітриту та вмістом нітритів + нітратів у СМР при ІГМ виявлені позитивні зв'язки між цими показниками як у 1-й групі ($r = 0,51$; $p < 0,05$), так і в 2-й групі ($r = 0,54$; $p < 0,05$); у динаміці лікування характер зв'язків не змінювався.

З урахуванням патогенетичної ролі ЕД у механізмах ушкодження ГЕБ досліджено рівні альбуміну в сироватці крові та СМР хворих на ІГМ.

Згідно з отриманими даними, вже з перших годин розвитку ІГМ спостерігається різке зростання рівня альбуміну в СМР в обох групах порівняно з контрольними значеннями ($0,404 \pm 0,320$ та $0,403 \pm 0,120$ г/л відповідно), що відображає високу інтенсивність перебігу патофізіологічних процесів, які супроводжують церебральну ішемію та ушкодження ГЕБ.

У дані строки також відмічено вірогідне зниження рівня альбуміну в сироватці крові в обох групах ($p < 0,05$) порівняно з контрольними значеннями ($29,50 \pm 1,32$ та $29,60 \pm 1,12$ г/л відповідно). У динаміці лікування відмічена тенденція ($p > 0,05$) до підвищення рівня альбуміну сироватки крові в хворих обох груп до субнормальних значень.

Інтенсивність ураження структур ГЕБ відображена в підвищенні рівня альбуміну СМР в обох групах хворих на ІГМ за ступенем тяжкості до початку лікувальних заходів. При цьому рівень альбуміну чітко підвищувався із зростанням ступеня тяжкості хворого. Це відображається як у 1-й, так і в 2-й групі хворих. У динаміці лікування спостерігається загальна тенденція ($p > 0,05$) до підвищення рівня альбуміну СМР в усіх підгрупах хворих 1-ї групи, що досягає рівня вірогідності лише в підгрупі В - від $0,46 \pm 0,05$ до $0,59 \pm 0,07$ г/л. Разом із цим лікувальні заходи в 2-й групі призвели до вірогідного зниження рівня альбуміну в лікворі в усіх підгрупах за тяжкістю стану хворих. Вірогідні відмінності щодо рівня альбуміну на 10-ту добу перебігу ІГМ між 1-ю та 2-ю групами відмічені у хворих в тяжкому стані. Отримані дані можуть свідчити про те, що підвищення проникності ГЕБ спостерігається в усіх хворих на ІГМ, має менш інтенсивний перебіг і підлягає більшому лікувальному впливу при відносно задовільному та середньотяжкому станах хворих.

Лікування лікарськими засобами з додаванням ЦДФ-холіну має достатній потенціал у корекції підвищеної проникності ГЕБ, що максимально відображено у найбільш клінічно тяжких хворих на ІГМ.

Ішемія мозку викликає його набряк із збільшенням об'єму церебральної тканини, що супроводжується підвищенням внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). Вкрай несприятливі для прогнозу захворювання значення ВЧТ зафіксовані в обох групах підгрупи В, що більше ніж у 2,5 рази перевищують контрольні показники. У динаміці лікування відмічено зниження ВЧТ практично в усіх підгрупах, але більш наближені показники до контролю отримані в підгрупі А 2-ї групи, що свідчить про ефективність мембраностабілізуючих властивостей ЦДФ-холіну, який сприяє відновленню життєздатності нейронів в зоні *penumbra* та попередженню посилення постішемічних змін у гострому періоді ІГМ.

Внутрішньочерепна гіпертензія перешкоджає адекватному кровотоку, знижуючи церебральний перфузійний тиск (ЦПТ). Незадовільні показники ЦПТ (нижче 50 мм рт.ст.), коли виникають метаболічні ознаки ішемії та зниження електричної активності мозку, представлені у хворих обох груп у підгрупі В, тобто в пацієнтів з великою площею ураження мозкової речовини та високим ВЧТ. Значно сприятливіша картина у хворих підгрупи А, в яких величина ЦПТ на 1-шу добу захворювання та в динаміці корекції лікарськими препаратами практично не змінюється й наближена до показників контрольної групи. Відмічено вірогідне підвищення величини ЦПТ у хворих 2-ї групи в підгрупі В - від $43,24 \pm 1,01$ до $69,08 \pm 2,13$ мм рт.ст., що доводить позитивний вплив ЦДФ-холіну на стабілізацію структур ГЕБ. Вищенаведені результати показують, що неадекватний ЦПТ - основний фактор негативного результату в хворих із підвищеним ВЧТ у гострому періоді ІГМ.

Під час кореляційного аналізу взаємозв'язків у протеїновій системі СМР, вазотонічних показників ендотелію церебральних судин та ступеня тяжкості хворих на ІГМ відзначено ряд особливостей.

Виявлено зворотний кореляційний зв'язок значень нітриту та альбуміну в СМР ($r = -0,27$; $p < 0,05$), що свідчить про інгібуючий вплив патофізіологічних процесів, пов'язаних із підвищенням проникності ГЕБ на систему оксиду азоту.

Відмічено зворотні зв'язки між рівнями альбуміну та сумарним клінічним балом: ($r = -0,62$; $p < 0,05$).

Встановлено зворотні кореляційні зв'язки між рівнями альбуміну в сироватці крові та СМР ($r = -0,70$; $p > 0,05$), що не досягали статистично вірогідних значень ($p > 0,05$) за період спостереження.

Виявлено прямі вірогідні кореляційні зв'язки величини ВЧТ та рівня альбуміну ($r = +0,84$; $p < 0,05$) в СМР у хворих у гострому періоді ІГМ, що вказує на ушкодження структур ГЕБ з підвищенням його проникності та розвитком набряку мозку. В динаміці спостереження між цими показниками також зберігалися напрями кореляційних зв'язків, що досягали статистично вірогідних значень ($p < 0,05$).

Площа ураження мозкової речовини суттєво впливає на перебіг та прогноз ІГМ. Встановлено прямі вірогідні зв'язки між об'ємом ураженої зони та величиною ВЧТ ($r = +0,27$; $p < 0,05$), а також значеннями альбумінового коефіцієнта ($r = +0,84$; $p < 0,05$), що вказує на зриви механізмів компенсації транспортних систем ГЕБ, особливо при ішемічних вогнищах великих розмірів.

У ході дослідження виявлено зворотний кореляційний зв'язок значень ВЧТ та ЦПТ ($r = -0,23$; $p < 0,05$), що свідчить про пряму залежність адекватного мозкового кровотоку від функціонування ГЕБ. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок значень ЦПТ та альбумінового коефіцієнта ($r = -0,41$; $p < 0,05$), що також вказує на значні структурно-функціональні зміни ГЕБ, які супроводжують перебіг ІГМ.

Виявлені в ході дослідження кореляційні взаємозв'язки між основним вазорегулюючим агентом - нітритом та основним показником проникності ГЕБ - альбуміном свідчать про їх патогенетичне значення в розвитку та перебігу ІГМ. Виявлена участь альбуміну в підтримці дисбалансу ендотеліальних факторів свідчить про його участь у формуванні ЕД. Показники підвищення проникності ГЕБ при розвитку ІГМ, рівень яких корелює з ЕД, можуть відображати ступінь ушкодження ендотелію при їх визначенні в СМР хворих та бути маркерами ендотеліальної дисфункції.

Висновки

У результаті дослідження встановлено, що у хворих під час гострого періоду ІГМ у СМР відбувається різке підвищення рівня стабільного метаболіту оксиду азоту - нітриту, що максимально виражене в пацієнтів у вкрай тяжкому стані.

Для хворих на ІМ уже на 1-шу добу захворювання характерними є функціональні зміни ГЕБ, про що свідчить різке зростання рівня альбуміну в СМР, що прямо корелює зі ступенем тяжкості хворих.

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок значень нітриту та альбуміну, що свідчить про інгібуючий вплив патофізіологічних процесів, пов'язаних із підвищенням проникності ГЕБ, на систему оксиду азоту.

Виявлено прямі вірогідні кореляційні зв'язки величини ВЧТ та рівня альбуміну в СМР у хворих у гострому періоді ІГМ, що вказує на ушкодження структур ГЕБ із підвищенням його проникності та розвитком набряку мозку.

Виявлено зворотний кореляційний зв'язок значень ВЧТ та ЦПТ, що свідчить про пряму залежність адекватного мозкового кровотоку від функціонування ГЕБ. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок значень ЦПТ та альбумінового коефіцієнта, що також вказує на значні функціональні зміни ГЕБ, які супроводжують перебіг ІГМ.

Діагностично-прогностичними критеріями ІГМ, згідно з отриманими результатами, слід вважати порушення вазорегулюючої функції церебрального ендотелію у вигляді тимчасового підвищення рівня нітриту в СМР, залежного від віку та статі, підвищення рівня альбуміну в лікворі та зниження його концентрації в сироватці крові, що прямо залежить від ступеня тяжкості хворих та об'єму постраждалої зони мозку.

При порівнянні ефективності вживаних методів лікування в групах хворих із ІГМ виявлено, що додаткове призначення препарату ЦДФ-холін призводить до вірогідного регресування неврологічного дефіциту, більш значущим змін у системі оксиду азоту, більш вираженої динаміки показника проникності гематоенцефалічного бар'єру - альбуміну, що

свідчить про корекцію ЕД у хворих у гострому періоді ІГМ та дозволяє стверджувати про наявність ендотеліопротекторного ефекту в даного препарату.

Литература

1. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Ключевые механизмы эндотелиальной дисфункции острых церебральных ишемий в динамике медикаментозной коррекции // Укр. вісник психоневрології. - 2006. - Т. 14. - Вып. 4(49). - С. 5-7.
2. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. - Харьков: Тарбут Лаам, 2007. - 136 с.
3. Гавриш Ф.С. Морфология дисфункции сосудистого эндотелия при хроническом стрессе и атерогенез // Укр. кардіологічний журнал. - 2005. - № 1. - С. 91-95.
4. Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Нитроксидпродуцирующая и вазомоторная функция сосудистого эндотелия и их взаимосвязь с показателями кардиогемодинамики при артериальной гипертензии климактерического периода // Кардиология. - 2003. - № 1. - С. 76-77.
5. Горбачев В.И., Ковалев В.В. Роль оксида азота в патогенезе поражений центральной нервной системы // Журн. невропатол. и психиатр. - 2002. - Прилож. Инсульт. - Вып. 7. - С. 9-16.
6. Горбачев В.И., Христенко И.В., Федичева Е.В. Современные представления о фильтрации и сорбции спинномозговой жидкости при заболеваниях нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии. - 2004. - № 4. - С. 66-71.
7. Дарвре А. Практическая химия белка. - М.: Мир, 1998. - 621 с.
8. Зозуля І.С. Нейропротекторна терапія цераксоном у гострому періоді ішемічного інсульту // Международный неврологический журнал - 2008. - № 5(21). - С. 47-50.
9. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия // Междунар. мед. журн. - 2003. - № 1. - С. 130-134.
10. Майзелис М.Я. Современные представления о гематоэнцефалическом барьере: нейрофизиологические и нейрохимические аспекты // Журн. высш. нервн. деятельн. - 1986. - Т. 36(4). - С. 611-618.
11. Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты // Укр. мед. часопис. - 2007. - № 2(58). - С. 97-100.
12. Adam P., Taborsky L., Sobek O. et al. Cerebrospinal fluid // Advances in Clinical Chemistry. - 2001. - Vol. 36. - P. 1-62.
13. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citidine 5-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // Neurochemical Research. - 2005. - Vol. 30. - P. 15-23.
14. Bredt D.S. Nitric Oxide Signaling in Brain: Potentiating the Gain with YC-1 // Mol. Pharmacol. - 2003. - Vol. 63. - P. 1206-1208.
15. Deisenhammer F., Bartos A., Gilhus N.E., Giovannoni G., Rauer S., Sellebrjerg F. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force // Международный неврологический журнал. - 2007. - № 6(16). - С. 94-110.
16. Ganrot K., Laureil C.B. Measurement of IgG and albumin content of cerebrospinal fluid, and its interpretation // Clinical Chemistry. - 1974. - Vol. 20. - P. 571-573.
17. Jerrard D.A., Hanna J.R., Schindelhaim G.L. Cerebrospinal fluid // Journal of Emergency Medicine. - 2001. - Vol. 21. - P. 171-178.
18. Kaushik P. Patel, Yi-Fan Li, Yoshitaka Hirooka. Role of Nitric Oxide in Central Sympathetic Outflow // Experimental Biology and Medicine. - 2007. - Vol. 26. - P. 814-824.
19. Pachter J.S., de Vries H.E., Fabry Z. The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system // J. Neuropathol. Exp. Neurol. - 2003. - Vol. 62. - P. 593-604.
20. Thompson E.J. The CSF Proteins: A Biochemical Approach. - Amsterdam: Elsevier, 2005.