

## ЛІКВОРОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

**В.О. Малахов, д-р. мед. наук, проф.;**

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

**О.О. Потапов, д-р. мед. наук, проф.;**

*Медичний інститут Сумського державного університету*

**В.С. Личко, лікар**

*Сумська міська клінічна лікарня №4*

*Проаналізовано наукову літературу останнього десятиріччя, присвячену сучасним концепціям патогенетичних основ гострого періоду церебральних мозкових катастроф. Стаття становить інтерес для лікарів-практиків та студентів медичних закладів у плані розширення уяви про клініко-біохімічні зміни у спинномозковій рідині хворих на ішемічний інсульт.*

### ВСТУП

На даний час серед пріоритетних проблем клінічної неврології судинні захворювання головного мозку міцно утримують лідируюче положення. Вони займають третє місце серед причин смерті і є головними чинниками інвалідизації у розвинених країнах [1].

У сучасному світі близько 9 млн чоловік страждають на цереброваскулярні захворювання, серед яких особливе місце займають мозкові інсульти. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно у світі відбувається близько 6 млн інсультів.

Щорічно в Україні інсульт переносять більше 140 тис. людей. В Україні ішемічні інсульти становлять 60-70 % випадків серед гострих порушень мозкового кровообігу. Летальність у гострому періоді інсульту в перші 30 діб захворювання, за даними різних авторів, становить від 14% до 35%, збільшуючись на 12-15% до кінця першого року після перенесеного інсульту.

Дослідження останніх двох десятиріч відкрили новий етап в розумінні процесів ушкодження тканини мозку на фоні гострої церебральної ішемії, визначили основні механізми трансформації зворотних гемодинамічних, клітинних та молекулярних змін у стійкий вогнищевий морфологічний дефект – інфаркт мозку [2,3,4,5].

### МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою даної роботи було узагальнення результатів багаторічних досліджень стосовно етіопатогенетичних основ гострих церебральних катастроф.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано наукову літературу останнього десятиріччя, присвячену питанню каскаду патогенетичних процесів гострого періоду ішемічного інсульту.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зміни у спинномозковій рідині хворих на ішемічний інсульт залежать від розмірів інфаркту, його локалізації, близького розміщення до лікворної системи, ступеня загального порушення мозкового кровообігу, участі оболонки у патологічному процесі та загальної реактивності організму.

У перші години з моменту розвитку ішемічного інсульту ліквор у більшості випадків не змінений – він прозорий, безбарвний; вміст білка та цитоз не перевищують нормальних показників. У наступні дні кількість білка може збільшуватися. Особливо значне підвищення вмісту білка виявляється, як правило, на 3-5-й день при масивних інфарктах, які розміщені поблизу лікворопровідних шляхів. Цитоз при цьому підвищується меншою мірою (білково-клітинна дисоціація) [4,5,6].

На початку розвитку інфаркту мозку (1-3-тя доби) в лікворі виявляються підвищення активності ферментів (креатинфосфокінази, лактатдегідрогенази, гамма-глутамілтранспептидази, аспартатаміно-трансферази, лужної фосфатази), а також збільшення лактату. Ці зміни свідчать про гіпоксію мозку, а ступінь їх прояву – про об'єм вогнища ураження та значною мірою - про прогноз.

Вміст адреналіну, норадреналіну, серотоніну та інших основних метаболітів у лікворі підвищений перед та в перші дні після інфаркту. Медіатори посилюють ішемічне ураження шляхом активації рецепторів у стінках судин, а також сприяють їх спазму. У наступні дні зменшення концентрації катехоламінів супроводжується збільшенням рівня  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК). Кількість загальних ліпідів збільшена. Вміст холестерину підвищений за рахунок ефірної фракції.

Зниження мозкового кровотоку з розвитком ішемії, гіпоксії та первинного ацидозу провокує викид медіаторів збудження, перш за все аспартату та глутамату. Останніми роками широко використовується термін „глутаматної ексайтотоксичності”, що означає гіперстимуляцію медіаторами збудження NMDA-рецепторів N-метил-D-аспартату, які провокують дилатацію кальцієвих каналів, масивне надходження кальцію в клітини з подальшою активацією протеаз та фосфоліпаз. Гіперферментативна активність призводить до формування порушень цілості як самих клітинних мембран, так і структур органел, перш за все внутрішніх мембран мітохондрій, що значно поглиблює енергетичні розлади [2,7].

Рівні збуджувальних амінокислот потужно зростають вже в перші 6 годин: аспартату - в 65 разів, глутамату – у 8 та позитивно корелюють між собою. При цьому концентрація гальмівних нейротрансмітерних амінокислот (ГАМК та гліцин) в даний період зберігається на нормальному рівні. Пік зростання концентрації гальмівних нейротрансмітерів переноситься на більш пізній період (18-24 годин): рівень ГАМК підвищується в 1,5 разу, гліцину – в 3 рази, що свідчить про віддалене включення компенсаторних механізмів захисного гальмування [7,8].

Доведено, що у звичайних умовах існує стабільна рівновага між активністю глутаматергічної та ГАМК-ергічної нейротрансмітерних систем. Виявлення різниці в динаміці змін рівня збуджувальних та гальмівних аміноациддергічних нейротрансмітерів свідчить про те, що у розвитку гострої церебральної ішемії участь не тільки феномен „ексайтотоксичності”, але й формування дисбалансу між збуджувальними та гальмівними механізмами з ознаками недостатності захисного гальмування в перші години інфаркту мозку (період „терапевтичного вікна”) [5,9].

Динаміка концентрацій нейротрансмітерних амінокислот до 3-ї доби захворювання також залежить від тяжкості інфаркту та має прогностичне значення. Так, у хворих середнього ступеня тяжкості максимальні концентрації глутамату фіксувалися в перші 6 годин інфаркту, у 18 разів перевищуючи нормальні показники, а до 12 годин рівень глутамату знижувався в 3 рази, потім до 3 діб дорівнював 12-годинному, тобто був помірно підвищений. У тяжкохворих визначалося прогресивне зростання рівня глутамату протягом 1-ї доби захворювання

(через 24 години він був в 21 раз вищим) та лише до 3-ї доби з'являлася тенденція до зниження його концентрації до помірно підвищеної, близької до визначеної у хворих середньої тяжкості. У хворих в дуже тяжкому стані прогресивне зростання концентрації глутамату реєструвалося тільки до 12-18 годин, потім рівень його різко знижувався, а іноді глутамат переставав визначатися в цереброспінальній рідині [10,11,12].

Концентрація аспартату у хворих середнього ступеня тяжкості та тяжких прогресивно збільшується до кінця першої доби інфаркту; до 3-ї доби відмічається тенденція до її зниження, однак показники залишаються підвищеними. При дуже тяжкому стані хворих концентрація аспартату в цереброспінальній рідині продовжує зростати протягом перших днів захворювання та стає максимальною на 3-тю добу.

Рівень ГАМК у хворих в стані середньої тяжкості починає підвищуватися через 12-18 годин з моменту розвитку інфаркту та зростає до кінця 1-ї доби (через 24 години він у 4,7 разу вищий), що відображає послідовну активацію гальмівних захисних механізмів. На 3-тю добу зберігаються високі концентрації ГАМК (в 3,7 разу більші). Це свідчить про значення даного механізму захисту мозку протягом всього періоду формування інфарктних змін. У тяжкохворих рівень ГАМК підвищується у перші 6 годин (в 1,8 разу), до 12 годин він різко знижується (в 9 разів порівняно із 6-годинним), а потім ГАМК в цереброспінальній рідині не визначалася. У групі дуже тяжких хворих з перших годин захворювання та до 3 діб фіксується зниження концентрації ГАМК, що відображає неефективність захисних механізмів гальмування. Недостатність гальмівних ГАМК-ергічних захисних механізмів на фоні підвищеного викиду збудливих амінокислот визначає особливу тяжкість стану даного контингенту хворих [13].

В експериментах було показано, що викид глутамату та аспартату в екстрацелюлярний простір супроводжується значним зниженням їх концентрації в нейронах. Разом із цим рівень ГАМК в нейронах суттєво підвищується, незважаючи на масивне надходження ГАМК в екстрацелюлярний простір. Причинами внутрішньоклітинного накопичення ГАМК при гострій ішемії є активація в умовах ацидозу ферменту глутаматдекарбоксилази, яка синтезує ГАМК, та гальмування ГАМК-трансамінази – у ферменту деградації ГАМК. Таким чином, можна продемонструвати компенсаторну роль додаткового синтезу та обмеження руйнування гальмівного нейротрансмітера ГАМК, який має захисне значення [3,7].

На противагу ГАМК концентрація іншого гальмівного нейротрансмітера – гліцину підвищується у всіх хворих в перші 12 годин з моменту розвитку інфаркту, особливо при тяжкому та дуже тяжкому їх стані (в 1,5-2 рази). Підвищені концентрації гліцину зберігаються протягом перших 3 діб незалежно від вихідної тяжкості захворювання.

Дефіцит в умовах ішемії та гіпоксії макроенергетичних субстратів, таких як аденозинтрифосфат (АТФ), призводить до швидких розладів функціонування прооксидантної та антиоксидантної систем. Такий дисбаланс викликає порушення діяльності основних антиоксидантних ферментів, таких, як каталаза, супероксиддисмутаза, глутатіон та інші, а також синтез високореактивних форм синглетного кисню із непарним електроном на орбіті та виражену активацію недоокислених високореактивних вільних радикалів, основним джерелом яких є фосфоліпіди клітинних мембран [14].

Дисбаланс енергетичних субстратів, який називають „оксидантним стресом”, різко поглиблює мембранні порушення та фосфоліпазну активність, індукує входження води та натрію в клітину, що є основою цитотоксичного постішемичного набряку [14, 15].

У хворих в гострому періоді інфаркту мозку в цереброспінальній рідині змінюється концентрація антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази (СОД). Дослідження вмісту СОД визначило достовірне збільшення її концентрації в лікворі у всіх хворих в 1-шу добу розвитку інфаркту мозку, більш виражене у групах пацієнтів з тяжким та дуже тяжким станом. Зміни концентрації СОД на 3-тю добу захворювання прямо корелюють із позитивною клінічною динамікою та ступенем регресу вогнищового неврологічного дефіциту до 21-ї доби після інфаркту: чим більше виражені відновні процеси, тим більше приріст СОД. При регредієнтному перебігу інфаркту середньої тяжкості концентрація СОД зростає до 3-ї доби на 68,5%; прогредієнтний перебіг інфаркту у тяжкохворих супроводжується її зниженням на 42,2%.

Аналіз динаміки СОД залежно від клінічного наслідку інсульту на 21-шу добу показав, що доброму відновленню функцій відповідає максимальне підвищення рівня СОД (на 86%), тоді як при формуванні тяжкої інвалідизації відмічено зниження її концентрації на 33,3%.

Проведені дослідження демонструють активацію антиоксидантної системи супероксиддисмутази в гострому періоді інфаркту мозку, підтверджують компенсаторну, захисну функцію СОД та її роль в обмеженні механізмів ішемічного каскаду. Зниження вмісту СОД на 3-тю добу при тяжких формах інсульту показує швидке виснаження природних антиоксидантних систем в реалізації пошкоджувального потенціалу оксидантного стресу [16].

Для функціонування глутаматних рецепторів важливу роль відіграють циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ) та іони кальцію. Взаємодія NO з гуанілатциклазою призводить до активації цього ферменту та підвищення продукції цГМФ, який бере участь в інтеграції електричних та метаболічних процесів на мембрані нейронів; регуляції току іонів кальцію через агоністзалежні канали рецепторів та вміст іонів кальцію в клітинах; активації цГМФ-залежних протейніназ, які каталізують фосфорилювання багатьох білкових субстратів. Таким чином, цГМФ бере участь в реалізації головних механізмів глутамат-кальцієвого каскаду: глутаматної „ексайтотоксичності”, накопичення внутрішньоклітинних іонів кальцію, оксидантного стресу із надлишковим синтезом NO, що дозволяє використовувати його визначення для оцінки стану системи окису азоту та пов'язаного з нею глутаматкальцієвого метаболізму [14].

Підвищення вмісту цГМФ спостерігається вже у перші 3-6 годин після розвитку інсульту. Воно більш виражене у хворих з тяжкими (на 186,1%) та дуже тяжкими (на 186,9%) інсультами, ніж у групі хворих з інсультами середньої тяжкості (на 66,8%). На 3-тю добу рівень цГМФ продовжує зростати (у середньому на 165-167%). Ступінь приросту цГМФ негативно корелює з вираженістю клінічної динаміки інсульту, його виходом на 21-шу добу та позитивно – із збільшенням концентрації вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів.

Тісна кореляція між змінами цГМФ, вторинних продуктів ПОЛ, тяжкістю інсульту та розмірами вогнища інфаркту підтверджує активну участь порушень глутаматної нейротрансмісії та процесів оксидантного стресу, у тому числі пов'язаних з надлишковим синтезом NO, в механізмах гострої церебральної ішемії, які призводять до трансформації зворотних метаболічних змін у тканині мозку в стійкий морфологічний дефект.

За біохімічний маркер некротичного ушкодження використовується визначення в лікворі N-ацетилнейрамінової кислоти (НАНК). НАНК входить до складу гангліозидів, які є одним з основних компонентів нейрональних мембран та беруть участь у всіх головних функціях нейрона. Підвищення рівня НАНК в біологічних рідинах відображає процеси пошкодження мембранних структур мозкової тканини [17].

У перші години захворювання виявляється підвищення рівня НАНК в цереброспінальній рідині, більш виражене у групі хворих з тяжкими інсультами (на 198-204% та на 46,8-49,9% порівняно із хворими середньої тяжкості). На 3-тю добу відмічаються різноспрямовані зміни НАНК: у хворих з інсультами середньої тяжкості концентрація знижується на 28,6%, тоді як у пацієнтів з тяжкими та дуже тяжкими інсультами підвищується на 5 і 31,7%.

Динаміка вмісту НАНК зворотно корелює з поліпшенням неврологічного статусу хворих та з функціональним відновленням (за індексом Бартела) на кінець гострого періоду інфаркту мозку. У хворих з регредієнтним перебігом захворювання та добрим регресом вогнищевих неврологічних порушень спостерігається зниження рівня НАНК на 14-21% незалежно від вихідної (в 1-шу добу) тяжкості стану. При прогресивному перебігу захворювання із формуванням тяжкої, інвалідизуючої функціональної недостатності концентрація НАНК підвищується на 28-37%.

Виявлений високий вміст НАНК у 1-шу добу інсульту, який корелює з тяжкістю стану хворих та масивністю ішемізованої зони мозку, відображає інтенсивність процесів деструкції нейрональних мембран, супроводжуваних некротичне ушкодження.

Тому реакції глутаматкальцієвого каскаду є найбільш швидкою відповіддю мозкової тканини на зниження мозкового кровотоку та розвиток фокальної ішемії. Їх результат – формування вогнищевих некрозу в ішемізованій зоні мозку [7].

Максимум активності глутаматкальцієвого каскаду припадає на перші хвилини та години ішемічного інсульту (період „терапевтичного вікна”). У той самий час такі пошкоджувальні процеси, як вільнорадикальні реакції, ПОЛ, надлишковий синтез NO, ейкозаноїдів, фактору активації тромбоцитів, та інші зберігають своє значення в більш пізні строки, особливо при масивних розмірах ішемічного ураження. Вони беруть участь в „доформуванні” вогнища інфаркту протягом 3-5 днів після судинного інциденту, а також індукують генералізовані постішемічні зміни нейроімуноендокринної системи.

Мікроглія бере участь у всіх реакціях тканини мозку на ішемію, тому що є єдиним імунокомпетентним компартментом в центральній нервовій системі. Ішемічний процес активує мікрогліальні клітини, переводячи їх в стан готовності до фагоцитозу. Мікроглія розпочинає продукувати широкий спектр токсичних для нервової тканини сполук: прозапальних цитокінів, лігандів для глутаматного NMDA- рецепторного комплексу, протеаз, катепсину В, лізозимів, ейкозаноїдів, супероксидного аніона, нітроксиду, а також ініціює цитотоксичну дію астроцитів. Разом із цим мікроглія виконує і спеціалізовані імунні функції, підтримуючи запальну реакцію у вогнищі ішемії, що призводить до відстрочених нейрональних втрат, змін мікроциркуляції та гематоенцефалічного бар'єра [3,4,7].

Експериментальні дослідження виявили підвищення концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ ) в умовах фокальної ішемії мозку, що супроводжується розвитком локального запалення у вогнищі ішемічного ураження. Рівні прозапальних цитокінів залишаються підвищеними протягом кількох днів після розвитку інсульту, що свідчить про інтенсивність запальних реакцій та їх роль в процесах ушкодження тканини мозку.

Одним з основних етапів організації місцевої запальної реакції та вторинного ушкодження мозкової тканини при ішемічному інсульті є активація прозапальними цитокінами судинного ендотелію. Результатом є індукція молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) на поверхні ендотелію. ФНП- $\alpha$  та інтерферон (IFN- $\gamma$ ), секретований Т-клітинами, залучають на поверхню нейронів та астроглії антигени 1-го і 2-го класів головного

комплексу гістосумісництва. Особливо потужними регуляторами-індукторами молекул лейкоцитарно-ендотеліальної адгезії (CD11a та CD18) є ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ . Активовані ними ІЛ-8 відіграє головну роль в початку міграції лейкоцитів з судинного просвіту в зону фокальної ішемії з інфільтрацією ними ушкодженої тканини. Нейтрофіли та моноцити посилюють деструкцію мозкових клітин своїми токсичними продуктами, фагоцитарною дією та імунними реакціями.

Важливими клітинами-мішенями для цитокінів є астроцити, які різко підвищують продукцію гострофазних білків, котрі діють як інгібітори різних протеїнів та факторів росту. До гострофазових білків 1-го класу належать С-реактивний білок (СРБ) та фактори комплементу; до 2-го класу –  $\alpha_2$ -макроглобулін та  $\alpha_1$ -антихемотрипсин.

У всіх хворих при госпіталізації (перші 2-12 годин) виявляється дисбаланс про- та протизапальних цитокінів. На момент госпіталізації у 100% хворих фіксується підвищення прозапальних цитокінів – ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$ , а також СРБ при тенденції зниження вмісту протизапальних цитокінів – ІЛ-10 та TGF- $\beta_1$  [18].

У пацієнтів, яких приймають в перші 2-5 годин захворювання, рівні ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  нижчі, ніж у групі госпіталізованих через 6-12 годин, що свідчить про віддаленість локальних запальних реакцій відносно швидких механізмів глутамат-кальцієвого каскаду, які реалізуються у межах „терапевтичного вікна”.

Концентрація СРБ в лікворі продовжує зростати на 3-тю добу інсульту (на 283,6% у порівнянні з показником у 1-шу добу). Найбільший приріст рівня СРБ має місце у хворих з тяжкою інвалідизацією на кінець гострого періоду (243,7%). Мінімальний приріст виявляється у групі хворих з добрим відновленням порушених неврологічних функцій на кінець гострого періоду інсульту. Таким чином, значний приріст рівня СРБ в лікворі на 3-тю добу інсульту є достовірним критерієм несприятливого прогнозу в подальшому відновленні порушених неврологічних функцій, відображаючи значення локальних запальних процесів у формуванні інфарктних змін в тканині мозку.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, клініко-біохімічні дослідження підтверджують роль феномена „ексайтотоксичності” в механізмах розвитку гострої фокальної церебральної ішемії, формуванні інфаркту мозку. Встановлено факт зростання концентрації збуджуючих аміноцидергічних нейротрансмітерів (глутамату та аспартату) в лікворі хворих в перші години та дні гострого періоду інфаркту мозку незалежно від судинного варіанта його розвитку (атеротромбоз, кардіоемболія чи пригнічення системної гемодинаміки). Ступінь та тривалість цього підвищення мають прогностичне значення для визначення особливостей перебігу та наслідку інсульту. Показано, що поряд із „ексайтотоксичністю” в патогенезі ішемічного інсульту може відігравати роль дефіцит захисних гальмівних механізмів, перш за все ГАМК-ергічних. Ступінь балансу між збудливими та гальмівними нейротрансмітерними системами, який оцінюється за рівнем відповідних амінокислот в лікворі, визначає тяжкість клінічних проявів ішемічного інсульту та можливості відновних процесів. Важливо відмітити, що рівні амінокислот, що не мають нейротрансмітерних властивостей, значно не змінюються на фоні ішемії [19].

Розглядаючи глутаматкальцієвий каскад як основний шлях формування некротичного вогнища в мозку, можна констатувати участь лактатацидозу в більшості найбільш важливих його процесів. Зниження рН поза- чи внутрішньоклітинного середовища підтримує та поглиблює енергетичні порушення, зміни іонного транспорту, глутаматну

„ексайтотоксичність”, зміни регуляторних властивостей вторинних месенджерів, каталізує активність ферментів, вільнорадикальних реакцій та ін.

Проведені клініко-імунобіохімічні дослідження виявили участь імунних реакцій в патогенезі інфаркту мозку та формуванні інфарктних змін у тканині мозку, продемонстрували значущість не тільки надлишкового викиду прозапальних цитокінів, але і дефіциту захисних протизапальних та трофічних факторів у розвитку запальної відповіді, підтверджуючи дані експериментів на моделях гострої фокальної ішемії на тваринах. Виявлена тісна кореляція вираженості імунобіохімічних змін із тяжкістю та клінічним наслідком інсульту.

Дослідження багатьох авторів показали, що при гострій церебральній ішемії оксид азоту поліпшує кровопостачання мозку за рахунок вазодилатації, зниження агрегації тромбоцитів та пристінкової адгезії нейтрофілів, придушує активність NMDA-рецепторів та знижує „ексайтотоксичний” ефект глутамату. Однак при реперфузії переважає ушкоджувальний ефект оксиду азоту, який поглиблює процеси руйнування клітин. Таким чином, проявляється подвійна природа оксиду азоту. Результати експериментальних досліджень свідчать, що протективні та пошкоджувальні властивості оксиду азоту залежать від його внутрішньоклітинної концентрації.

Поглиблення нашого уявлення про формування ішемічного ураження мозку значно змінило погляди на стратегію патогенетичного лікування ішемічного інсульту. Але, незважаючи на досягнуте, на сьогодні залишається багато не вирішених проблем, у тому числі й у сучасній лікворології.

## SUMMARY

*In conditions of a acute cerebral ischemia the Lipid Peroxidation, exhaustion Antioxidant System, change of amino acids pool with disbalance between stimulating and brake Neuro Amino Acids aside concerning prevalence of the first which caused weight of a condition of patients were observed intensification Free Radical Oxidation of lipids, accumulation initial and by – products. The revealed biochemical shifts promoted infringement of structurally functional integrity of biomembranes, change nucleo-membrane potential (reduction of electronegativity of nucleus of cells ) that testified to proof infringement of a homeostasis and biopower processes, deterioration of a physical condition of an organism as a whole.*

*On the basis of complex investigations microcirculation ischemic-hypoperfusion disturbances, endothelial dysfunction by correlation NO/endothelin-2, levels of factor tumor necrosis alpha have been revealed. Disturbances of cell-membrane homeostasis are characterized by changes in c-AMP/c-GMP index, lipid peroxidation and cholesterosis of erythrocyte membranes, transport of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, correlation of ATP and 2,3-DPG, lowering activity of glutation enzymes, changes of erythrocyte structure.*

*Key words: an ischemic insult, oxydant-antioxidant system, neuromediator amino acids, erythrocyte membrane, liquor, lipid peroxidation, endothelial dysfunction, microcirculation.*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Москаленко В.Ф., Волошин П.В., Петроненко П.Р. Стратегія боротьби з судинними захворюваннями головного мозку // Український вісник психоневрології. – 2001. – Т. 9.- Вип. 1(26). – С. 5-8.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. – М.: Медицина, 1997. – 228 с.
3. Виленский Б.С., Семенова Г.М., Щуриков Е.А., Семенова И.В. Патогенез сосудистых поражений мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1996. – Т. 96, №5. – С. 14-18.
4. Беридзе М.З., Урушадзе И.Т., Шакаришвили Р.Р. Механизмы отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте // Инсульт: Приложение к журналу неврологии и психиатрии.- 2001.- №3.- С. 35- 40.
5. Григорова І.А. Нейромедіаторні амінокислоти в патогенезі церебрального ішемічного інсульту // Врacheбная практика. – 2001. - №1. – С. 21-25.
6. Вінничук С.М. Судинні захворювання нервової системи.- К.: Наукова думка, 1999.- 250с.

7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга.- М.: Медицина, 2001. - 328с.
8. Кузнецова С.М. Этиопатогенез инсульта. Клинические варианты //Доктор. - 2003. - №3. - С.13-16.
9. Дубенко Е.Г. Роль нейромедиаторных аминокислот в патогенезе кардиогенного инсульта // Эксперим. і клін. медицина. - 2000. - №1. - С. 114-115.
10. Кузнецова С.М., Ена Л.М., Приходько В.Ю., Романюк Т.Ю. Центральная, интракраниальная и церебральная гемодинамика у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения // IV конгрес кардіологів в Україні. - Київ, 2000. - С. 247.
11. Кулеш С.Д., Дорошенко Е.М. Особенности метаболизма нейроактивных аминокислот в остром периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. - 2000. - Т. 1, №5. - С. 64-65.
12. Stone T.W., Addae J.I. The pharmacological manipulation of glutamate receptors and neurotection // Eur. J. Pharmacol. - Vol. 447. - P. 285-296.
13. Хазипов Р.Н., Зефирова А.Л., Бен-Ари Е. ГАМК – основной медиатор возбуждения на ранних этапах развития гиппокампа // Успехи физиол. Наук. - 1998. - №2. - С. 55-67.
14. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс – общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы // Кардиология.- 1996.- №2.- С.111- 114.
15. Болдырев А.А., Куклей М.Л. Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге // Нейрохимия. - 1996. - Вып.3. - С. 271-279.
16. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов: Метод. рекомендации для докторантов, аспирантов, магистров, исполнителей НИР / Сост. Н.Г. Щербань, Т.В. Горбач, Н.Р. Гусева и др. - Харьков: ХГМУ, 2004. - 36 с.
17. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Оценка роли аутоиммунной воспалительной реакции в патогенезе церебральных ишемий // Неврологический вестник. - 2003. - Т. 35. Вып.3-4. - С. 13-17.
18. Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // Терапевтический архив.- 2003.- №3. - С. 84-86.
19. Cosentino F., Sill J.C., Katusic Z.S. Role of superoxide anions in the mediation of endothelium- dependent contractions // Hypertension. - 1994. -Vol.23. -P.229- 235.

*Надійшла до редакції 17 жовтня 2006 р.*

УДК 612.17:612.648].08

## **ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ ГЕМОДИНАМИКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ**

**Попов С.В., д-р. мед. наук, проф.**

*Сумский государственный университет*

*Целями данного исследования были отработка методики проведения и оценка гемодинамики у новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Было обследовано 318 новорожденных методом доплерэхографии в течение неонатального периода. Был разработан способ интегральной оценки гемодинамики новорожденных. Полученные результаты свидетельствуют об изменениях в функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией тяжелой степени в течение всего неонатального периода.*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Одним из наиболее частых патологических состояний периода новорожденности является гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) [1]. Повреждение центральной нервной системы при ГИЭ опосредуется рядом факторов, в том числе нарушением электролитного баланса вне- и внутриклеточной жидкости, высвобождением биологически и химически активных веществ, провоспалительных интерлейкинов. Вовлечение в патологический процесс, вследствие этого, других органов и систем приводит к системному поражению. При ГИЭ тяжелой степени наиболее часто повреждается функция сердечно-