

УДК 616.832-005-074:612.824

КП

№ держреєстрації 0110U007827

Інв. №

Міністерство освіти і науки України

Сумський державний університет

(СумДУ)

40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2

тел. (0542) 33 00 24

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

д.ф.-м.н., професор

_____ А.М.Чорноус

ЗВІТ

ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ

Сучасні аспекти клініко-лікворологічної діагностики в неврології,
нейрохірургії, психіатрії

ОБРОБКА ТА ВПРОВАДЖЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ

(заключний)

Начальник НДЧ,

к. ф.-м. н., снс

Д.І. Курбатов

Керівник НДР

зав. кафедрою нейрохірургії та

неврології, д.мед.н.

О.О. Потапов

2015

Рукопис закінчено 20 грудня 2015 р.

Результати цієї роботи розглянуті

науковою радою СумДУ, протокол від 2015.12.24 № 5

СПИСОК АВТОРІВ

Керівник НДР		
доктор мед. наук, проф.		О.О. Потапов
	2015.12.20	(розділ 2)
Відповідальний виконавець		
канд. мед. наук, доцент		В.С. Личко
	2015.12.20	(розділ 1, 2, 3)
Виконавці:		
канд. мед. наук, доцент		О.І. Коленко
	2015.12.20	(розділ 1, 2)
канд. мед. наук, ст. викладач		А.В. Юрченко
	2015.12.20	(розділ 2, 3)
канд. мед. наук, доцент		А.В. Кустов
	2015.12.20	(розділ 3)
канд. мед. наук, доцент		І.Г. Мудренко
	2015.12.20	(розділ 1, 3)
канд. мед. наук, асистент		Д.Д. Сотніков
	2015.12.20	(розділ 2)
асистент		О.П. Кмита
	2015.12.20	(розділ 3)

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 46 с., 12 рис., 18 табл., 71 джерело.

Об'єкт дослідження – гострий період інфаркту головного мозку.

Мета роботи – вивчити особливості функціональних змін ендотелію церебральних судин і гематоенцефалічного бар'єру в хворих у гострому періоді інфаркту головного мозку для розробки діагностичних критеріїв тяжкості захворювання та оптимізації лікування.

Методи дослідження – загальноклінічні, лабораторно-біохімічні, інструментальні та математично-статистичні.

У ході дослідження встановлено взаємозв'язки між основним показником проникності гематоенцефалічного бар'єру – альбуміном, ступенем тяжкості хворих, лікворно-гіпертензивним синдромом, об'ємом ураженої зони, що свідчать про їх патогенетичне значення в розвитку та перебізі інфаркту головного мозку. Виявлені достовірні кореляційні взаємозв'язки між показниками проникності ГЕБ, основними вазорегулюючими чинниками – NO і ендотеліном-3, ступенем тяжкості хворих та об'ємом ураженої зони мозку, які свідчать про ендотелійзалежні механізми пошкодження ГЕБ у патогенезі гострої церебральної ішемії.

Результати НДР впроваджені в навчальний процес кафедри нейрохірургії та неврології медичного інституту Сумського державного університету, у практичну діяльність СОКЛ, КУ «СМКЛ №4», Харківської МКЛ №7, Запорізької МКЛ №6.

Прогнозні припущення щодо розвитку об'єкта дослідження – пошук більш специфічних підходів до лікування в гострому періоді інфаркту головного мозку з урахуванням виявлених змін.

ІНФАРКТ ГОЛОВНОГО МОЗКУ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЗАХВОРЮВАНІСТЬ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, МОРФОЛОГІЯ, ФАКТОРИ РИЗИКУ, ЛІКВОРОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ, ЛІКУВАННЯ.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	6
1 ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРУ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ДИНАМІЦІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ.....	8
2 СИСТЕМА ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ДИНАМІЦІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ.....	22
3 СИСТЕМА ЕНДОТЕЛІНУ-3 У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ДИНАМІЦІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ.....	32
4 ЗАКЛЮЧЕННЯ.....	39
5 ВИСНОВКИ.....	64
6 ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	66
7 ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	68

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АГ	артеріальна гіпертензія
АДФ-аза	аденозиндифосфатаза
АТ	артеріальний тиск
АТФ	аденозинтрифосфат
ВРО	вільно-радикальне окислення
ВЧГ	внутрішньочерепна гіпертензія
ВЧТ	внутрішньочерепний тиск
ГЕБ	гематоенцефалічний бар'єр
ГПМК	гострі порушення мозкового кровообігу
ЕД	ендотеліальна дисфункція
ЕТ-3	ендотелін-3
ЕЧР (EDRF)	ендотеліальний чинник релаксації
ІМ	інфаркт головного мозку
ЛПНЩ	ліпопротеїди низької щільності
мРНК	мітохондріальна рибоксінуклеарна кислота
ФСБ	фосфатно-сольовий буфер
ЦВП	цереброваскулярна патологія
ЦСР	цереброспінальна рідина
цАМФ	циклічний аденозинмонофосфат
цГМФ	циклічний гуанозинмонофосфат
ЦНС	центральна нервова система
ЦПТ	церебральний перфузійний тиск
NO	оксид азоту
NO ₂	нітрит
NO ₃	нітрат
NOS	синтаза оксиду азоту
PAF	тромбоцити активуючий чинник

PDG	фактор росту тромбоцитів
TXA ₂	тромбоксан А ₂
Q _{alb}	альбуміновий коефіцієнт

1 ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРУ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ДИНАМІЦІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ

Утворення протеїнів ЦСР представляє собою складний, безперервний процес, що напряду залежить від функціонування ГЕБ, в якому приймає участь не тільки кров, а й речовина головного мозку. Патологічний процес, такий як ішемія, завжди супроводжується змінами обміну речовин нервової тканини, набряком головного мозку, порушенням проникності ГЕБ та створює нові, додаткові фактори, що впливають на склад білків і білкових комплексів ліквору.

При порушенні мозкового кровообігу активуються процеси ВРО, ексайтотоксичності, що приводять до змін білково-ліпідних компонентів клітинних мембран, в тому числі ендотеліальних.

Таким чином, враховуючи патогенетичну роль ЕД в механізмах пошкодження ГЕБ, досліджено рівні альбуміну в сироватці крові та лікворі хворих на ІМ.

Згідно отриманих даних (табл. 1.1, рис. 1.1), вже з перших годин розвитку ІМ у хворих спостерігається зростання вмісту альбуміну в ЦСР в обох групах відносно значень групи порівняння ($p < 0,1$), що свідчить про високу інтенсивність перебігу патофізіологічних процесів, які супроводжують церебральну ішемію та пошкодження ГЕБ.

У динаміці лікування відмічено тенденцію ($p < 0,05$) до ще більшого підвищення рівнів альбуміну в хворих обох груп. Разом із тим, у хворих групи ЦДФ-холіну на 10-у добу захворювання спостерігаються значно нижчі рівні альбуміну відносно 1-ї групи. Але, ці значення не зберігають статистично достовірних рівнів по відношенню до групи порівняння, що свідчить про те, що терміни спостереження від початку захворювання не дозволяють біохімічним показникам при ІМ досягти значень практично здорових осіб.

Таблиця 1.1 – Динаміка рівнів альбуміну ЦСР (M±m, г/л)

Група хворих	Альбумін	
	1 доба	10 доба
1 група	0,404±0,02	0,439±0,04*
2 група	0,403±0,06	0,419±0,05
Група порівняння	0,3±0,02	

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ по відношенню до групи порівняння;
2. ^ – $p < 0,05$ відносно рівнів на 1-у добу

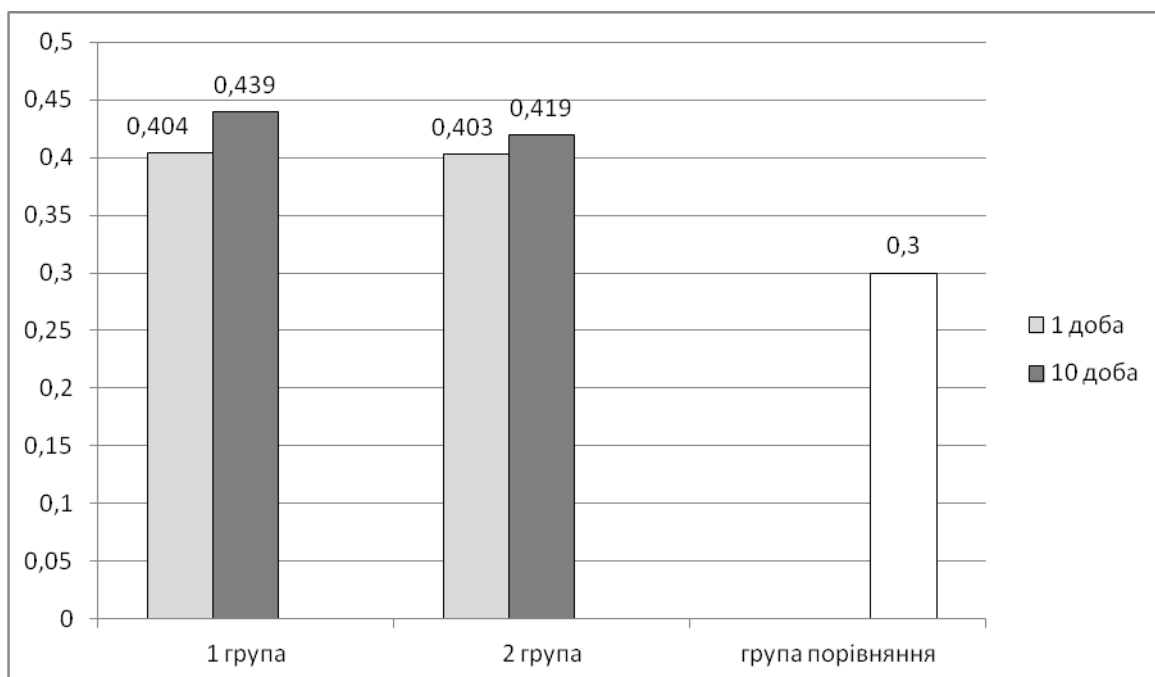


Рисунок 1.1 – Динаміка рівнів альбуміну ЦСР (M±m, г/л)

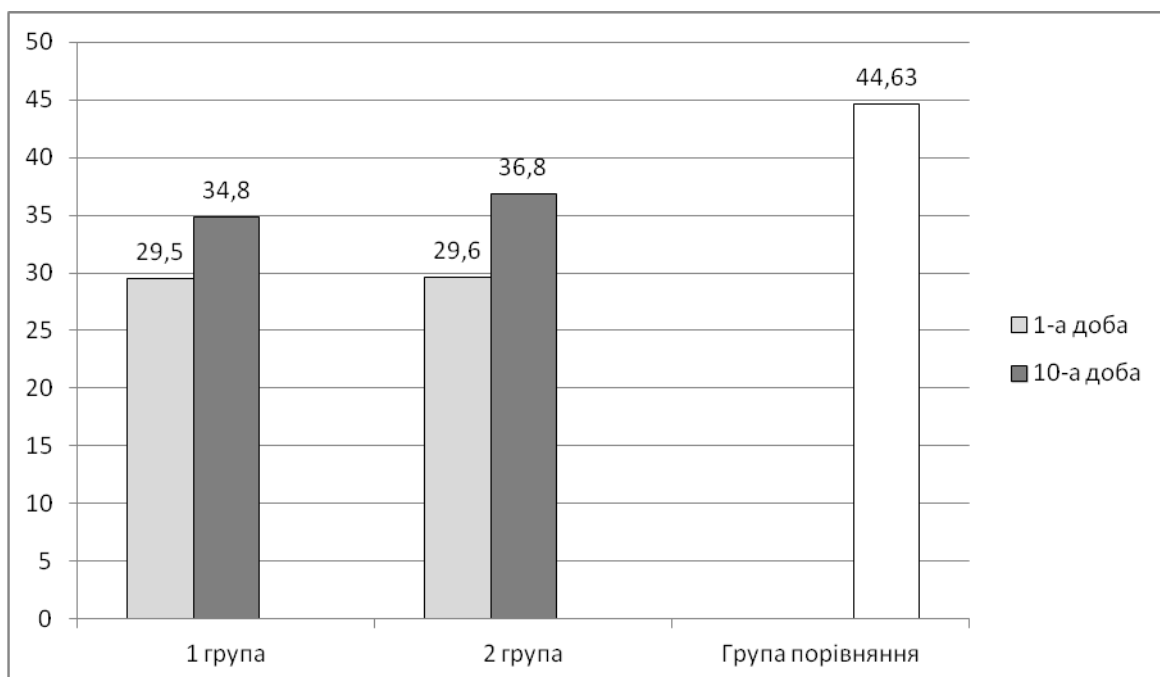
У дебюті захворювання відмічене достовірне зниження рівнів альбуміну в сироватці крові в обох групах (табл. 1.2, рис. 1.2) відносно значень групи порівняння. В динаміці лікування відмічена тенденція ($p < 0,05$) до підвищення рівнів альбуміну сироватки крові в хворих обох груп до субнормальних значень.

Таблиця 1.2 – Динаміка рівнів альбуміну в сироватці крові ($M \pm m$, г/л)

Група хворих	Альбумін	
	1 доба	10 доба
1 група	29,5±1,32	34,8±1,11*
2 група	29,6±1,12	36,8±1,32*
Група порівняння	44,63±1,82	

Примітки:

1. в усіх випадках $p < 0,05$ по відношенню до групи порівняння;
2. * – $p < 0,05$ порівняно з рівнями на 1-у добу

Рисунок 1.2 – Динаміка рівнів альбуміну в сироватці крові ($M \pm m$, г/л)

Інтенсивність ураження структур ГЕБ відображена в підвищенні рівнів альбуміну ЦСР в обох групах хворих на ІМ за ступенем тяжкості до початку лікувальних заходів (табл. 1.3). При цьому рівні альбуміну чітко підвищувалися зі зростанням ступеня тяжкості хворого. Це відображено як у

1-й, так і в 2-й групах хворих. У динаміці лікування спостерігалася загальна тенденція ($p > 0,05$) до підвищення рівнів альбуміну ліквору в усіх підгрупах хворих 1-ї групи, що досягала рівня достовірності лише в підгрупі В – з $0,46 \pm 0,05$ до $0,59 \pm 0,04$ г/л.

Таблиця 1.3 – Динаміка вмісту альбуміну в ЦСР за ступенем тяжкості ($M \pm m$, г/л)

Група хворих	Строки дослідження	Альбумін	
		А	В
1 група	1 доба	$0,32 \pm 0,06$	$0,46 \pm 0,05^{**}$
	10 доба	$0,4 \pm 0,02^{**}$	$0,59 \pm 0,04^{** \wedge}$
2 група	1 доба	$0,33 \pm 0,07$	$0,5 \pm 0,04^{**}$
	10 доба	$0,29 \pm 0,01^*$	$0,49 \pm 0,02^{* **}$
Група порівняння		$0,3 \pm 0,02$	

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю групами;
2. ** – $p < 0,05$ по відношенню до групи порівняння;
3. \wedge – $p < 0,05$ між показниками на 1-у та 10-у добу

Разом із цим лікувальні заходи в групі ЦДФ-холіну призвели до зниження рівнів альбуміну в лікворі в усіх підгрупах за тяжкістю стану хворих ($p < 0,05$). Достовірні відмінності в рівнях альбуміну на 10-у добу ІМ між 1-ю та 2-ю групами відмічені у хворих у тяжкому стані. Отримані дані можуть свідчити про те, що дисфункція ГЕБ, що має місце в усіх хворих на ІМ, менше виражена та підлягає більшому лікувальному впливу в пацієнтів середнього ступеня тяжкості.

Медикаментозне лікування з додаванням ЦДФ-холіну має достатній потенціал у корекції підвищеної проникності ГЕБ, що максимально відображено у найбільш клінічно тяжких хворих на ІМ.

Аналізуючи стан ГЕБ на рівні білкового обміну, можна відмітити підвищення рівнів альбуміну в лікворі у хворих усіх ступенів тяжкості, статистично достовірне при тяжкому стані відносно групи порівняння.

У динаміці лікування в 1-й групі відбувалося прогресування дисфункції ГЕБ, про що свідчило зростання рівнів альбуміну в підгрупі В. Регрес рівнів альбуміну в ЦСР ($p > 0,05$) у групі ЦДФ-холіну відмічався у хворих у стані середньої тяжкості, що свідчить про потенційно більш високий ефект проведеної терапії у даної категорії осіб.

Одночасне визначення рівнів альбуміну в ЦСР та сироватці крові дало змогу обрахувати альбуміновий коефіцієнт (Q_{alb}):

$$Q_{alb} = \text{альбумін ЦСР} / \text{альбумін сироватки крові} \cdot 1000$$

Згідно отриманих даних (табл. 1.4, рис. 1.3), вже з перших годин розвитку ІМ у хворих спостерігається різке підвищення Q_{alb} в обох групах відносно значень групи порівняння ($p < 0,05$), що свідчить про значні функціональні зміни ГЕБ.

Таблиця 1.4 – Динаміка альбумінового коефіцієнту ($M \pm m$)

Група хворих	Q_{alb}	
	1 доба	10 доба
1 група	18,95±0,86	24,59±0,76*
2 група	19,03±0,58	20,11±0,33
Група порівняння	6,8±0,02	

Примітки:

- у всіх випадках достовірно з групою порівняння;

2. * – $p < 0,05$ порівняно з вмістом на 1-у добу

У динаміці лікування відмічена тенденція ($p < 0,05$) до ще більшого зростання Q_{alb} у хворих обох груп, але у хворих групи ЦДФ-холіну на 10-у добу захворювання спостерігалися значно нижчі показники Q_{alb} відносно 1-ї групи.

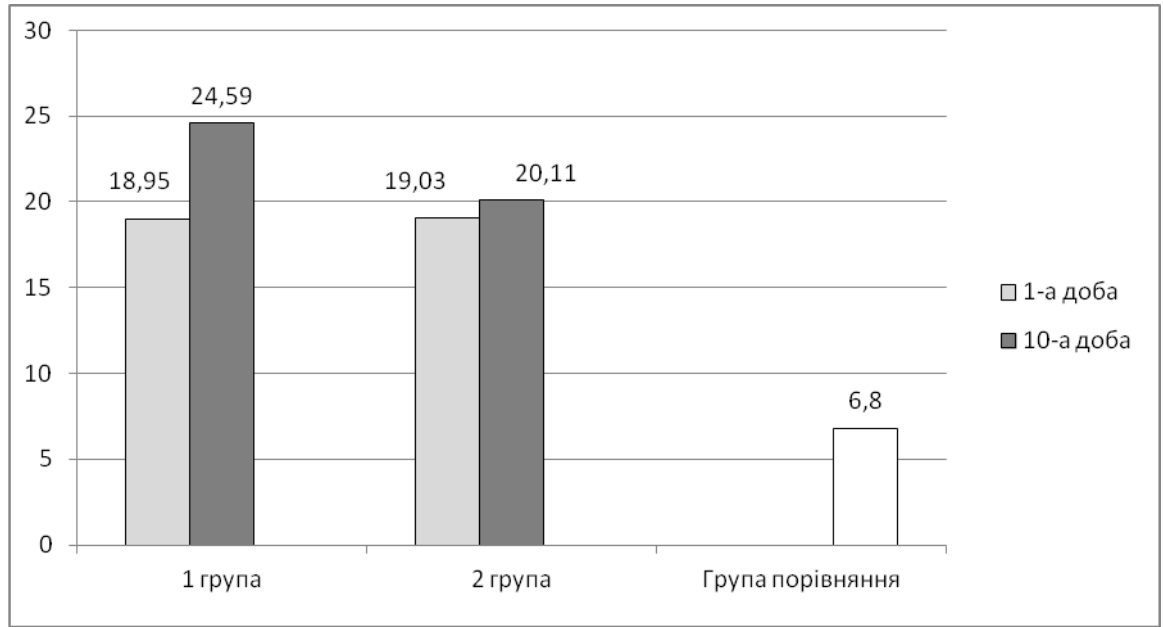


Рисунок 1.3 – Альбуміновий коефіцієнт в динаміці лікування ($M \pm m$)

Ступінь функціональних змін ГЕБ відображений в підвищенні Q_{alb} в обох групах хворих на ІМ за ступенем тяжкості до початку лікувальних заходів (табл. 1.5).

При цьому показник чітко підвищувався зі зростанням ступеня тяжкості хворого, що знайшло відображення в обох групах хворих. У динаміці лікування відмічено тенденцію ($p < 0,05$) до зниження Q_{alb} лише в підгрупі А обох груп спостереження. Разом із цим, лікувальні заходи в групі ЦДФ-холіну призвели до достовірно нижчих рівнів Q_{alb} в усіх підгрупах за тяжкістю стану хворих порівняно із показниками 1-ї групи.

Отримані дані свідчать про те, що значно менші функціональні зміни ГЕБ при ІМ відмічені у хворих із середнім ступенем тяжкості. У даної групи хворих використання в лікувальній схемі ЦДФ-холіну дозволило максимально ефективно відновити порушені властивості ГЕБ у гострому

періоді ІМ, що відображено в наближенні Q_{alb} до значень групи порівняння та досягти якомога швидшого одужання. Дослідження показало, що ЦДФ-холін є менш ефективним у пацієнтів у тяжкому стані з ішемічними вогнищами великих розмірів.

Таблиця 1.5 – Динаміка Q_{alb} залежно від ступеня тяжкості ($M \pm m$)

Група хворих	Строки дослідження	Q_{alb}	
		A	B
1 група	1 доба	12,27±0,15	38,59±0,37
	10 доба	10,35±0,19 [^]	42,84±0,78 [^]
2 група	1 доба	12,84±0,14	38,21±0,24
	10 доба	9,65±0,08* [^]	39,11±0,59*
Група порівняння		6,8±0,02	

Примітки:

1. у всіх випадках достовірно з групою порівняння;
2. * – $p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю групами;
3. [^] – $p < 0,05$ між показниками на 1-у та 10-у добу

В ході дослідження представилося доцільним вивчити динаміку альбумінового коефіцієнту в гострому періоді ІМ за статевими та віковими групами. Отримані дані представлені в табл. 1.6.

Проведений аналіз показав, що в дослідженій вибірці пацієнтів із ІМ у віці 46-59 років Q_{alb} характеризувався достовірно нижчими значеннями порівняно з групою хворих 60-75 років як у чоловіків, так і у жінок. Це можна пояснити виснаженням із віком транспортних систем ГЕБ в умовах зростаючих вимог до вазорегуляції на тлі супутніх судинних чинників ризику.

Разом із цим, виявлено достовірно високі значення Q_{alb} у хворих на ІМ

обох статей у всіх вікових групах відносно групи порівняння, що вказує на дисфункцію ГЕБ. При цьому не відмічено статистично значущих відмінностей між чоловіками та жінками за рівнем Q_{alb} всередині вікових груп, хоча дещо більші значення даного показника зафіксовані у чоловіків. При аналізі динаміки Q_{alb} в 1-й групі встановлено тенденцію до його підвищення на 10-у добу в усіх вікових категоріях ($p < 0,05$), особливо в осіб 60-75 років. Група ЦДФ-холіну відрізнялася протилежною динамікою – спостерігалися статистично достовірні відмінності з 1-ю групою на 10-у добу в осіб як жіночої, так і чоловічої статі всіх вікових груп.

Таблиця 1.6 – Динаміка альбумінового коефіцієнту з розподілом за віком і статтю ($M \pm m$)

Група хворих	Строки дослідження	Вік			
		Жінки		Чоловіки	
		46-59 років	60-75 років	46-59 років	60-75 років
1 група	1 доба	16,86±0,38	18,67±0,66	19,99±0,75 [^]	22,11±0,95 [^]
	10 доба	19,34±0,47	20,29±0,75	22,16±0,84 [^]	26,45±0,49 [^]
2 група	1 доба	17,09±0,28	18,32±0,98	20,46±0,73 [^]	21,77±0,77 [^]
	10 доба	17,58±0,54 [*]	17,98±0,48 [*]	18,73±0,68 [*]	20,88±0,61 ^{*^}
Група порівняння	6,8±0,02				

Примітки:

1. у всіх випадках достовірно з групою порівняння;
2. * – $p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю групами хворих на 10-у добу;
3. [^] – $p < 0,05$ між віковими групами

Таким чином, розподіл хворих за статтю та віком дозволив виявити тонкі зміни у динаміці Q_{alb} у хворих на ІМ в гострому періоді. Виявлено більш виражену позитивну динаміку з наближенням до показників групи

порівняння змін в системі лікворних протеїнів у осіб молодшого віку (46-59 років) і на тлі лікувальних заходів у групі ЦДФ-холіну.

Під час проведення люмбальної пункції вимірювали лікворний тиск у всіх хворих, що приймали участь у дослідженні. Це надало можливість виявити прямі кореляційні зв'язки між ступенем тяжкості хворих і величиною ВЧТ (табл. 1.7).

Таблиця 1.7 – Динаміка лікворного тиску за ступенем тяжкості (M±m, мм вод. ст.)

Група хворих	Строки дослідження	Лікворний тиск	
		А	В
1 група	1-а доба	198,74±2,68*	306,98±2,47*
	10-а доба	176,32±3,41*	235,14±1,84*
2 група	1-а доба	200,59±3,46*	311,23±2,88*
	10-а доба	140,55±3,04^	215,86±3,51*^
Група порівняння		137,29±2,24	

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно групи порівняння;
2. ^ – $p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю групами хворих на 10-у добу

Отримані дані демонструють те, що у хворих із середнім ступенем тяжкості з невеликими за площею ураження вогнищами в гострому періоді ІМ лікворний тиск відповідає значенням групи порівняння. Вкрай несприятливі для прогнозу захворювання рівні лікворного тиску зафіксовані в підгрупах В обох груп, що більше ніж у 2,5 рази перевищують показники групи порівняння. В динаміці лікування відмічено його зниження практично в усіх підгрупах, але більш наближені значення до контролю отримані в підгрупі А 2-ї групи, що свідчить про ефективність мембраностабілізуючих властивостей ЦДФ-холіну, який сприяє відновленню життєздатності

нейронів у зоні penumbra та попередженню посилення постішемичних змін у гострому періоді ІМ.

Ішемія мозку викликає його набряк із збільшенням об'єму церебральної тканини, що супроводжується підвищенням лікворного тиску. В ході даного дослідження отримані прямі кореляційні зв'язки між величиною лікворного тиску і площею ураження мозкової речовини. Внутрішньочерепна гіпертензія перешкоджає адекватному мозковому кровотоку, знижуючи ЦПТ, що представляє собою різницю між середнім системним артеріальним тиском і ВЧТ.

У ході дослідження розраховано величини ЦПТ у хворих у гострому періоді ІМ в динаміці медикаментозної корекції залежно від ступеня тяжкості захворювання (табл. 1.8).

Таблиця 1.8 – Динаміка ЦПТ залежно від ступеня тяжкості ($M \pm m$, мм рт. ст.)

Група хворих	Строки дослідження	ЦПТ	
		А	В
1 група	1 доба	70,37±0,68	44,27±0,66
	10 доба	71,31±2,23	56,75±1,63 [^]
2 група	1 доба	73,84±1,04	43,24±1,23
	10 доба	75,23±1,42	69,08±2,13* [^]
Група порівняння		78,8±0,12	

Примітки:

1. у всіх випадках достовірно з групою порівняння;
 2. * – $p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю групами хворих на 10-у добу;
 3. [^] – $p < 0,05$ між 1-ю та 10-ю добою
- З зазначеного видно, що незадовільні показники ЦПТ (нижче

50 мм рт. ст.), коли виникають метаболічні ознаки ішемії та зниження електричної активності мозку, виявлені у хворих обох груп у підгрупі В на 1-у добу ІМ, тобто у пацієнтів із великою площею ураження мозкової речовини та високим ВЧТ. Значно сприятливіша картина у хворих підгруп А, в яких величина ЦПТ на 1-у добу захворювання та в динаміці медикаментозної корекції практично не змінюється та наближена до показників групи порівняння. Відмічене достовірне підвищення величини ЦПТ у хворих групи ЦДФ-холіну в підгрупі В з $43,24 \pm 1,23$ до $69,08 \pm 2,13$ мм рт. ст., що свідчить про його позитивний вплив на стабілізацію структур ГЕБ. Вищенаведені результати показують, що неадекватний ЦПТ є основним фактором негативного результату у хворих із підвищеним лікворним тиском у гострому періоді ІМ.

Кореляційний аналіз взаємозв'язків у протеїновій системі ЦСР у хворих на ІМ виявив ряд особливостей.

Про зв'язок рівнів альбуміну залежно від ступеня тяжкості захворювання свідчать виявлені кореляційні зв'язки. Так, відмічено зворотні зв'язки між рівнями альбуміну та сумарним клінічним балом ($r = -0,708$; $p < 0,05$) (рис. 1.4).

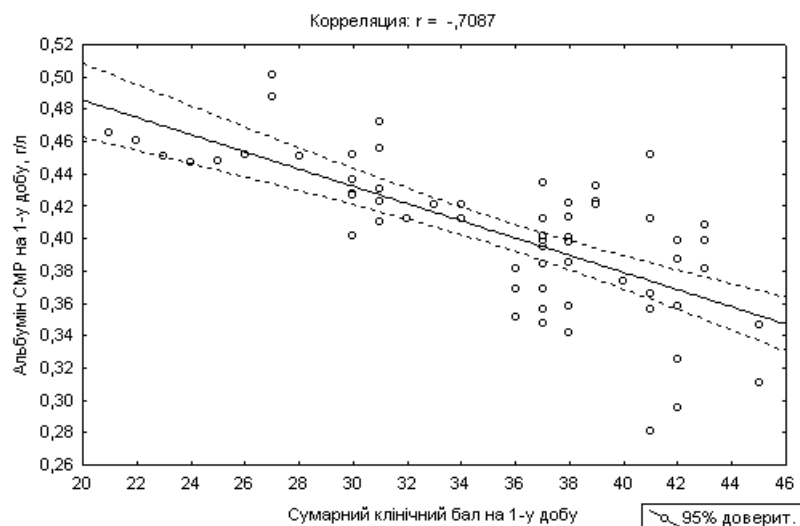


Рисунок 1.4 – Кореляційні зв'язки сумарного клінічного балу та рівнів альбуміну в ЦСР на 1-у добу ІМ

В динаміці спостереження між цими показниками зберігалися напрями кореляційних зв'язків, однак вони не досягали статистично достовірних значень ($p > 0,05$).

Встановлено зворотні кореляційні зв'язки між рівнями альбуміну в сироватці крові та ЦСР ($r = -0,70$; $p > 0,05$), що не досягали статистично достовірних значень ($p > 0,05$) за період спостереження (рис. 1.5).

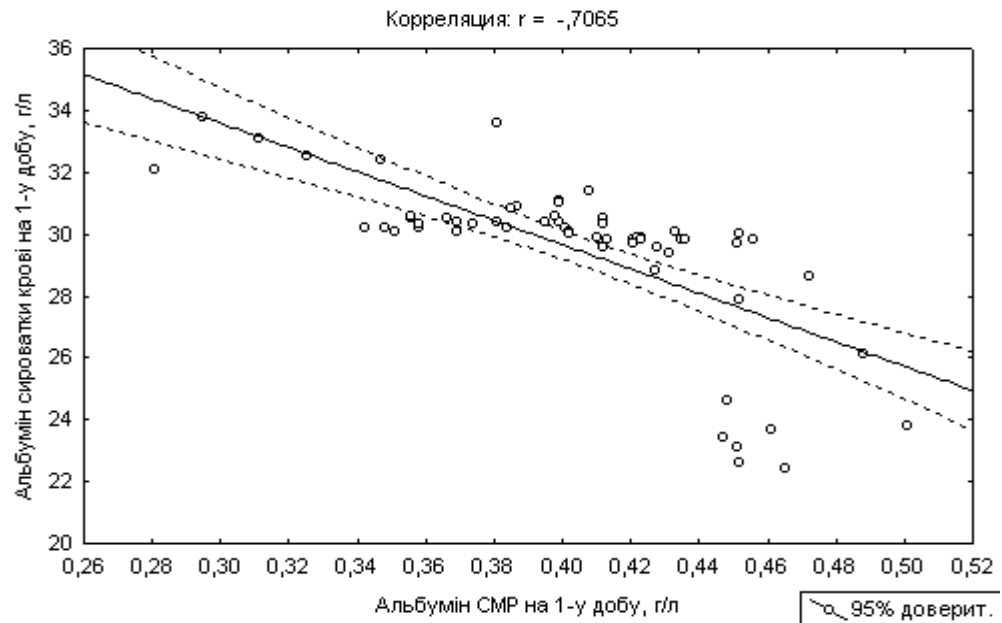


Рисунок 1.5 – Кореляційні зв'язки рівнів альбуміну в ЦСР та сироватки крові на 1-у добу ІМ

Виявлено прямі достовірні кореляційні зв'язки величини лікворного тиску і рівнів альбуміну ($r = +0,84$; $p < 0,05$) в ЦСР у хворих в гострому періоді ІМ, що вказує на пошкодження структур ГЕБ із підвищенням його проникності та розвитком набряку мозку (рис. 1.6). В динаміці спостереження між цими показниками також зберігалися напрями кореляційних зв'язків, що досягали статистично достовірних значень ($p < 0,05$).

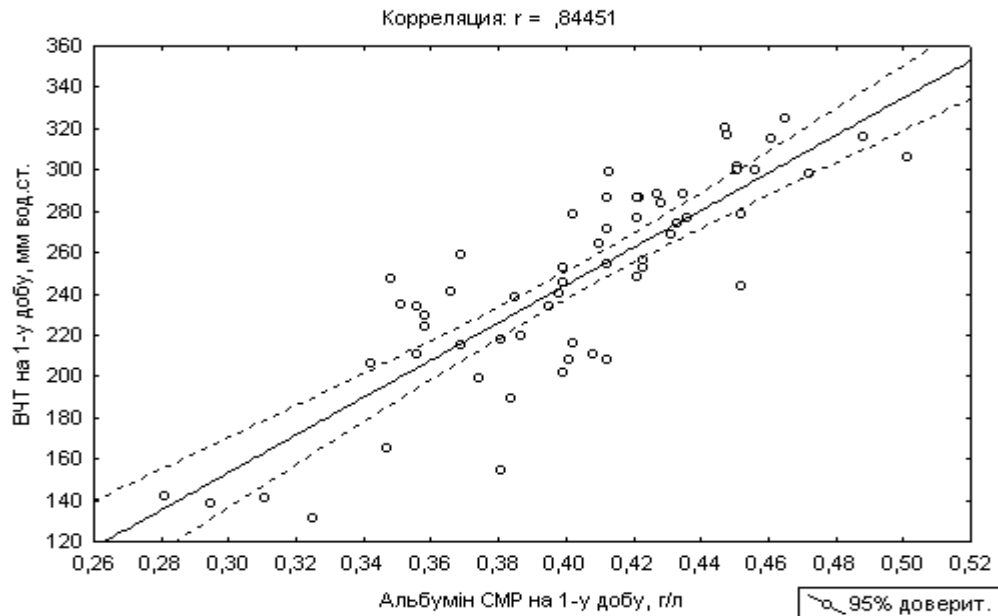


Рисунок 1.6 – Кореляційні зв'язки рівнів альбуміну в ЦСР та лікворного тиску на 1-у добу ІМ

Площа ураження мозкової речовини суттєво впливає на перебіг і прогноз ІМ. Встановлено прямі достовірні зв'язки між об'ємом ураженої зони та величиною лікворного тиску ($r=+0,67$; $p<0,05$), а також значеннями альбумінового коефіцієнту ($r=+0,84$; $p<0,05$), що вказує на зриви механізмів компенсації транспортних систем ГЕБ, особливо при ішемічних вогнищах великих розмірів (рис. 1.7).

В ході дослідження виявлено зворотний кореляційний зв'язок значень лікворного тиску і ЦПТ ($r=-0,73$; $p<0,05$), що свідчить про пряму залежність адекватного мозкового кровотоку від функціонування ГЕБ. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок значень ЦПТ та альбумінового коефіцієнту ($r=-0,41$; $p<0,05$), що також вказує на значні структурно-функціональні зміни ГЕБ, які супроводжують перебіг ІМ.

Виявлені в ході дослідження кореляційні взаємозв'язки між основним показником проникності ГЕБ альбуміном, ступенем тяжкості хворих, лікворно-гіпертензивним синдромом, об'ємом ураженої зони свідчать про їх патогенетичне значення в розвитку та перебігу ІМ.

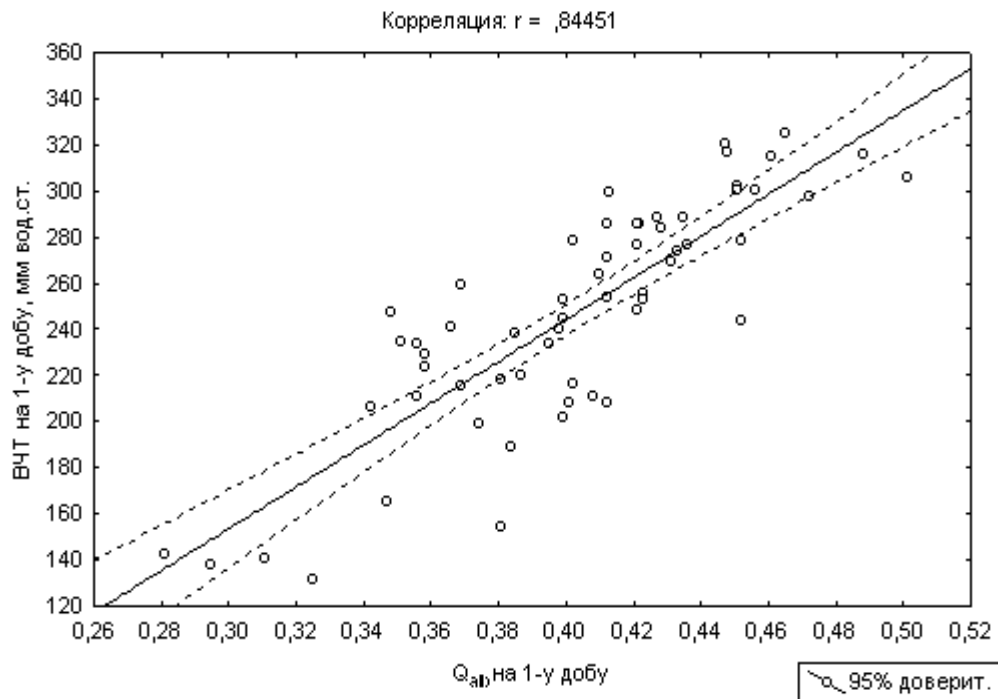


Рисунок 1.7 – Кореляційні зв'язки альбумінового коефіцієнту та лікворного тиску на 1-у добу ІМ

Найнебезпечнішим ускладненням гострих церебральних катастроф є розвиток набряку мозку, що являє собою найбільш універсальну реакцію тканин на вплив патологічних факторів. Гістоструктура ГЕБ і специфіка фізіологічних функцій мозкової тканини сприяють найбільш частому виникненню набряку даного анатомічного утворення.

Проведене дослідження продемонструвало позитивні протинабрякові ефекти ЦДФ-холіну в гострому періоді ІМ.

2 СИСТЕМА ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ДИНАМІЦІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ

Однією з найважливіших ланок ЕД є система синтезу ендотеліального чинника – оксиду азоту. В нормі ендотелій безперервно секретує NO за участю ендотеліальної NOS із L-аргініну. Окрім вазодилатуючої дії NO має ангіопротекторні, антиоксидантні та протизапальні властивості, пригнічуючи агрегацію лейкоцитів і міграцію моноцитів. Дефіцит NO в ендотелії церебральних судин супроводжується підвищенням рівня прозапальних агентів, тканинного АПФ, тромбозом, судинним пошкодженням, ремоделюванням, вазоконстрикцією, що відбивається на функціонуванні ГЕБ.

Про вміст NO судили за концентрацією його стабільного кінцевого метаболіту – нітриту (NO_2) в ЦСР. Так, загальний вміст останнього у хворих на ІМ в обох групах спостереження в динаміці лікування і в групі порівняння мав відмінності (табл. 2.1, рис. 2.1).

Таблиця 2.1 – Динаміка вмісту NO_2 в ЦСР ($M \pm m$, мкмоль/л)

Група хворих	1 доба	10 доба
1 група	4,02±0,18*	1,36±0,12* ^
2 група	4,01±0,20*	1,65±0,09^
Група порівняння	1,86±0,15	

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ по відношенню до групи порівняння;
2. ^ – $p < 0,05$ між показниками на 1-у та 10-у добу

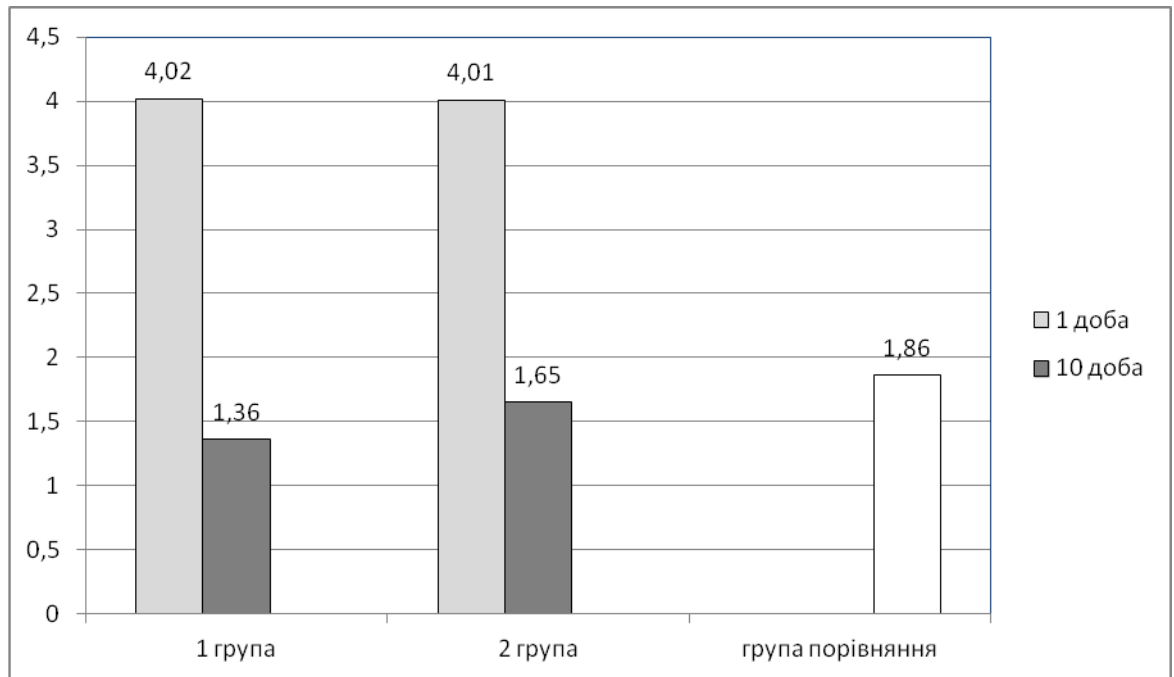


Рисунок 2.1 – Динаміка вмісту NO_2 в ЦСР ($M \pm m$, $\mu\text{моль/л}$)

Як видно з представлених даних, рівні NO_2 у хворих обох груп на 1-у добу захворювання перевищували значення групи порівняння більше ніж у 2 рази, а на 10-у добу спостереження – критично знижувалися в обох групах нижче контролю. Разом із цим, значення NO_2 в 2-й групі зберігалися на рівні, що більше наближений до групи порівняння. Це може свідчити про сприятливішу відповідь ендотелію церебральних судин шляхом продукції судинорозширювального агента – NO в 2-й групі хворих.

Для більш детальної оцінки стану NO -системи ендотелію церебральних судин у хворих на ІМ досліджено вміст NO_2 залежно від ступеня тяжкості захворювання (табл. 2.2).

Аналізуючи отримані дані, видно, що в групі хворих середнього ступеня тяжкості на 1-у добу захворювання рівні NO_2 в ЦСР максимально наближені до значень групи порівняння; в динаміці простежено їх зниження ($p < 0,05$). У групі хворих у тяжкому стані відмічено підвищення концентрацій NO_2 : у 1-й групі – на 1-у добу його вміст значно більше контролю ($p < 0,05$), а на 10-у – він знижувався достовірно нижче значень групи порівняння; у 2-й групі цей показник початково підвищений із тенденцією до зниження в

динаміці.

Таблиця 2.2 – Динаміка вмісту NO₂ в ЦСР залежно від ступеня тяжкості (M±m, мкмоль/л)

Група хворих	Строки дослідження	Ступінь тяжкості	
		A	B
1 група	1 доба	2,51±0,19*	4,55±0,71* ^
	10 доба	1,19±0,16*	1,52±0,16
2 група	1 доба	2,39±0,51	4,67±0,66* ^
	10 доба	1,44±0,15	1,78±0,24
Група порівняння	1,86±0,15		

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ по відношенню до групи порівняння;
2. ^ – $p < 0,05$ між клінічними підгрупами A і B

Таким чином, можна виділити групу хворих із найбільш грубими змінами в NO-системі – це тяжкий ступінь ІМ, що вказує на початкову гіперстимуляцію продукції NO та зниження інактивації його при тяжких церебральних катастрофах.

Відомо, що як при початкових стадіях хронічних церебральних ішемій, так і самих інсультах відбуваються залежні від статі та віку порушення синтезу ендотеліальних вазодилататорів і вазоконстрикторів на користь останніх, що призводить до зміни судинорухової функції ендотелію [20, 74].

У ході дослідження представилося доцільним вивчити вміст NO₂ в ЦСР у хворих на ІМ за статевими та віковими групами. Отримані дані представлені в табл. 2.3.

Проведений аналіз рівня нітриту показав, що в дослідженій вибірці пацієнтів із ІМ у віці 46-59 років концентрація NO₂ в ЦСР характеризувалася

достовірно вищими значеннями в порівнянні з групою хворих 60-75 років і контролем як у чоловіків, так і у жінок. Це можна пояснити компенсаторною активацією ендотеліального синтезу NO в умовах зростаючих вимог до вазорегуляції на тлі супутніх судинних чинників ризику.

Таблиця 2.3 – Динаміка вмісту NO₂ в ЦСР із розподілом за віком та статтю (M±m, мкмоль/л)

Група хворих	Строки дослідження	Вік			
		Чоловіки		Жінки	
		46-59 років	60-75 років	46-59 років	60-75 років
1 група	1 доба	3,81±0,24*	3,66±0,17*	3,99±0,23*	3,78±0,33*
	10 доба	1,34±0,34	1,21±0,15*	1,56±0,14	1,38±0,31
2 група	1 доба	3,89±0,51*	3,52±0,22*	3,96±0,18*	3,77±0,29*
	10 доба	1,58±0,44	1,47±0,26	1,63±0,51	1,56±0,34
Група порівняння	1,86±0,15				

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ по відношенню до групи порівняння;
2. ** – $p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю групами хворих на 10-у добу;
3. ^ – $p < 0,05$ між віковими групами

Разом із цим, виявлено достовірно високі концентрації нітриту у хворих на ІМ обох статей у всіх вікових групах порівняно з контролем, що вказує на компенсаторне напруження синтетичних можливостей ендотелію та підвищену активацію NO. При цьому, не відмічені статистично значущі відмінності між чоловіками та жінками за вмістом NO₂ в середині вікових груп. При аналізі динаміки вмісту NO₂ в 2-й групі хворих на ІМ встановлена тенденція до зниження цього показника на 10-у добу в усіх вікових категоріях ($p > 0,05$). 1-а група відрізнялася схожою динамікою, проте тут

спостерігалися статистично достовірні відмінності з 2-ю групою на 10-у добу у жінок усіх вікових груп, а також істотне зниження NO_2 у осіб 60-75 років обох статей в динаміці спостереження з наближенням до контрольного показника.

Таким чином, розподіл хворих за статтю та віком дозволив виявити тонкі зміни у вмісті стабільного метаболіту NO у хворих на ІМ. Виявлена більш виражена динаміка з наближенням до контролю змін в системі NO у осіб молодшого віку (46-59 років) і на тлі лікувальних заходів в 2-й групі дослідження.

Не дивлячись на те, що NO_2 є стабільним метаболітом короткоживучої сполуки NO і відображає його концентрацію в ЦСР, вивчена сумарна концентрація стабільних метаболітів $\text{NO} = \text{NO}_2 + \text{NO}_3$ (нітрит + нітрати) у хворих на ІМ.

При аналізі кореляційних взаємин між рівнями нітриту та вмістом нітритів+нітратів при ІМ виявлені позитивні зв'язки між цими показниками як в 1-й групі ($r=+0,51$; $p<0,05$), так і в 2-й ($r=+0,54$; $p<0,05$); у динаміці лікування характер зв'язків не змінювався (рис. 2.2 та 2.3).

Виявлено негативну достовірну кореляцію сумарного рівня стабільних метаболітів NO в лікворі та віку хворих на ІМ в дебюті захворювання ($r=-0,63$; $p<0,05$).

Встановлено також зворотний кореляційний зв'язок значень нітриту й альбуміну в ЦСР ($r=-0,47$; $p<0,05$), що свідчить про інгібуючий вплив патофізіологічних процесів, пов'язаних із підвищенням проникності ГЕБ на систему NO.

Виявлені кореляційні зв'язки дають можливість підтвердити представлені вище залежні від віку механізми виснаження судинорухової NO-системи, що контролюється судинним ендотелієм.

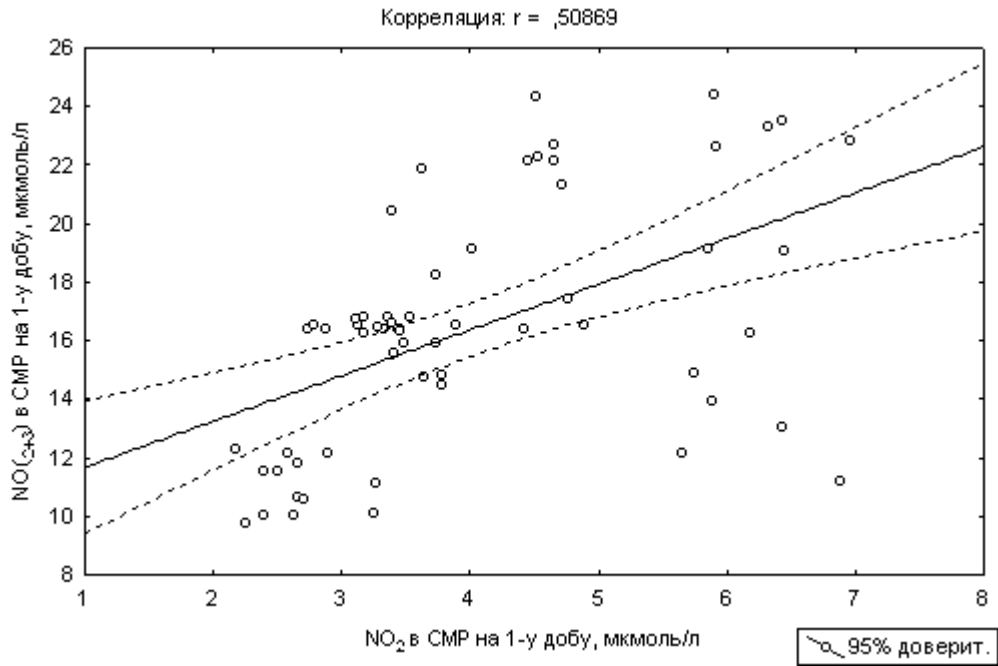


Рисунок 2.2 – Кореляційні зв'язки між рівнями NO₂ та NO₂+NO₃ в ЦСР хворих 1-ї групи

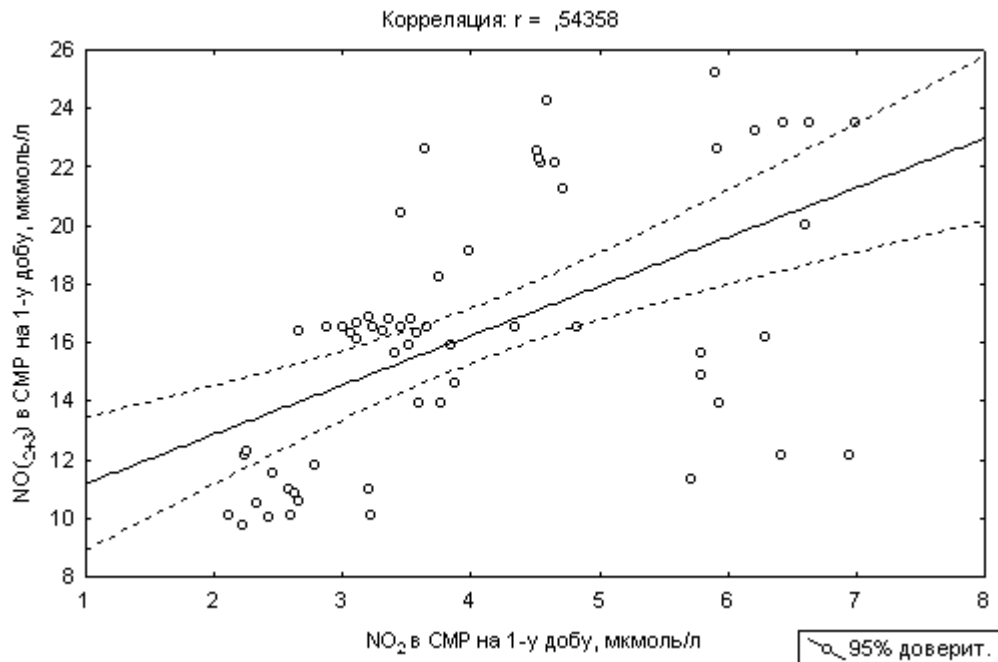


Рисунок 2.3 – Кореляційні зв'язки між рівнями NO₂ та NO₂+NO₃ в ЦСР хворих 2-ї групи

З метою уточнення ендотелійзалежних механізмів у патогенезі ІМ досліджено реактивність NO-системи ендотелію церебральних судин в динаміці лікування. Для цього розраховували індекс NO-реактивності

ендотелію (NO-IPE), що виражений у % [45, 46]:

$$\text{NO-IPE} = \text{NO}_2 - \text{NO}_1 / \text{NO}_1 \cdot 100 \%,$$

де NO_1 – сумарний рівень стабільних метаболітів NO на 1-у добу захворювання, мкмоль/л;

NO_2 – сумарний рівень стабільних метаболітів NO на 10-у добу захворювання, мкмоль/л

Аналіз NO-IPE при ІМ показав його відмінності при різній локалізації інфарктного вогнища, різному ступені тяжкості захворювання, за віковими та статевими групами.

Згідно з отриманими даними, ІМ супроводжується зміною вазореактивності, що опосередкована експресією ендотеліального вазодилататора – NO. Так, відмічено виразну різницю в NO-реактивності ендотелію між 1-ю та 2-ю групами хворих в цілому по групі та ураженню судинних басейнів (табл. 2.4). Це виражалось в NO-гіпореактивності у хворих 1-ї групи, що підкреслює підвищену чутливість ендотеліальної активності до заходів, які проводилися в 2-й групі хворих на ІМ.

Таблиця 2.4 – NO-IPE залежно від локалізації ураження (M±m, %)

Група хворих	В цілому по групі	Правий каротидний басейн	Лівий каротидний басейн
1 група	12,57±1,11*	12,89±1,21*	13,01±1,09*
2 група	19,01±0,99* ^	17,58±1,41^	20,18±1,67* ^
Група порівняння	17,6±0,44		

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ по відношенню до групи порівняння;
2. ^ – $p < 0,05$ між групами хворих

Роль вікових змін у формуванні ЕД вивчена у хворих на ІМ 1-ї та 2-ї груп із розподілом на підгрупи до 59 років включно і старше та за статтю

(табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – **NO-IPE з розподілом за віковими та статевими групами (M±m, %)**

Група хворих	Чоловіки		Жінки	
	46-59 років	60-75 років	46-59 років	60-75 років
1 група	15,85±1,11*	12,48±1,26*	18,56±1,31^	8,86±1,99* ^
2 група	22,31±2,12* **	18,65±1,65**	27,42±1,35* ** ^	23,18±2,23* ** ^
Група порівняння	17,6±0,44			

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ по відношенню до групи порівняння;
2. ** – $p < 0,05$ між віковими групами;
3. ^ – $p < 0,05$ між чоловіками і жінками всередині 1-ї та 2-ї груп

Виявилося, що NO-гіпореактивністю відрізняються особи жіночої статі старше 60 років у порівнянні всередині обох груп, причому максимально виражена ця різниця у жінок 1-ї групи, що свідчить про більше страждання NO-синтезу з віком у осіб жіночої статі. Крім того, виявлено переважання NO-гіпореактивності в 1-й групі у жінок у порівнянні з чоловіками до 60 років, тоді як старше 60 років ці відмінності нівелювалися. Порівняльний аналіз NO-реактивності між 1-ю та 2-ю групами хворих на ІМ показав значуще переважання NO-IPE у жінок старше 60 років в 2-й групі.

Підсумовуючи вищевикладене, можна виділити декілька чинників, що впливають на ті чи інші показники NO-системи у хворих на ІМ: вік, стать і тяжкість захворювання. Це підтверджує існування ендотелійзалежних механізмів патогенезу ІМ. Показники NO-системи найбільш варіабельні у жінок, залежні від віку та призначеної терапії. У зв'язку з цим в ході дослідження був вивчений зв'язок NO-реактивності ендотелію церебральних

судин із ступенем тяжкості хворих на ІМ (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – **NO-IPE** за ступенем тяжкості (**M±m, %**)

Група хворих	Ступінь тяжкості	
	A	B
1 група	16,37±1,85	11,36±1,98* ^
2 група	22,89±1,47* **	23,52±1,66* **
Група порівняння	17,6±0,44	

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ по відношенню до групи порівняння;
2. ** – $p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю групами;
3. ^ – $p < 0,05$ всередині 1-ї та 2-ї груп

Порівняльний аналіз показав істотні відмінності NO-IPE у хворих 1-ї та 2-ї груп в залежності від ступеня тяжкості. Переважання цього показника спостерігалось в підгрупах А і В групи ЦДФ-холіну, тоді як гіпореактивність NO-системи за рівнем кінцевих метаболітів NO виявилася відмітною ознакою у хворих 1-ї групи обох підгруп.

Цікаво прослідкувати вплив ступеня тяжкості ІМ на вираженість змін в ендотеліальній NO-системі та рівень її реакції у відповідь на зміни, що відбуваються в судинному руслі. Так, при внутрішньогруповому аналізі даного показника виявлено наступні особливості: у хворих із середнім ступенем тяжкості відмічено NO-гіперреактивність із тенденцією до зниження в 1-й групі та до зростання в 2-й. При погіршенні стану хворих у 1-й групі продовжувалося зниження NO-IPE до критичної відмітки $6,05 \pm 2,31$ %, що говорить про практично повне виснаження NO-системи у хворих на ІМ у тяжкому стані. Хворі групи ЦДФ-холіну також відрізнялися прогресом змін NO-IPE із зростанням ступеня тяжкості ІМ, що носили

характер тенденції ($p > 0,05$) та свідчили про більш сприятливу динаміку вазорегулюючої функції ендотелію та його меншої чутливості до пошкоджуючої дії під впливом лікувальних заходів, що проводилися у хворих 2-ї групи.

Таким чином, виявлені зміни в NO-системі у хворих на ІМ характеризувалися динамікою, залежною від віку, статі, періоду захворювання, ступеня тяжкості обстежених хворих, що вказує на ендотелійзалежні механізми патогенезу ІМ. Загальна закономірність полягала в зменшенні концентрації оксиду азоту в ЦСР в динаміці лікування. Відмічено, що додаткове включення в лікувальний комплекс даних пацієнтів розчину ЦДФ-холіну позитивно впливає на вазорегулюючу активність ендотелію церебральних судин.

3 СИСТЕМА ЕНДОТЕЛІНУ-3 У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ДИНАМІЦІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ

Одним із найважливіших показників ендотеліальної функції є продукція ендотелінів. Пошкоджуючі ефекти високих рівнів ЕТ-3 виражаються в потужному стійкому судинозвужувальному ефекті, гальмуванні синтезу NO, структурному пошкодженні ендотеліоцитів, проліферації гладеньких міоцитів і фібробластів судинної стінки, експресії адгезивних молекул, що відбивається на функціонуванні ГЕБ [95, 205].

За описаною вище методикою досліджено рівень ЕТ-3 в ЦСР у хворих на ІМ в динаміці лікування (табл. 3.1, рис. 3.1.).

Таблиця 3.1 – Динаміка вмісту ЕТ-3 в ЦСР ($M \pm m$, нг/л)

Група хворих	1 доба	10 доба
1 група	138,1 \pm 2,42	166,8 \pm 1,81 [^]
2 група	138,3 \pm 2,15	143,3 \pm 3,08* [^]
Група порівняння	105,1 \pm 2,31	

Примітки:

1. всі показники достовірні відносно групи порівняння;
2. * – $p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю групами хворих;
3. [^] – $p < 0,05$ на 1-у та 10-у добу всередині групи

Як видно з отриманих даних, у всіх випадках відносно групи порівняння, виявлялося достовірне підвищення вмісту вазоконстрикторного агенту ЕТ-3 в лікворі хворих на ІМ.

Так, на 1-у добу ІМ значення ЕТ-3 в лікворі значно зростали відносно групи порівняння в обох групах. Ці дані засвідчують, що вже з перших годин розвитку захворювання активізуються процеси ендотеліального викиду вазоконстрикторів, що посилює порушення мозкового і системного

кровотоку на макро- і мікроциркуляторному рівнях. Це узгоджується з даними [21, 23, 74] про роль ендотелінів у патогенезі ішемічного інсульту.

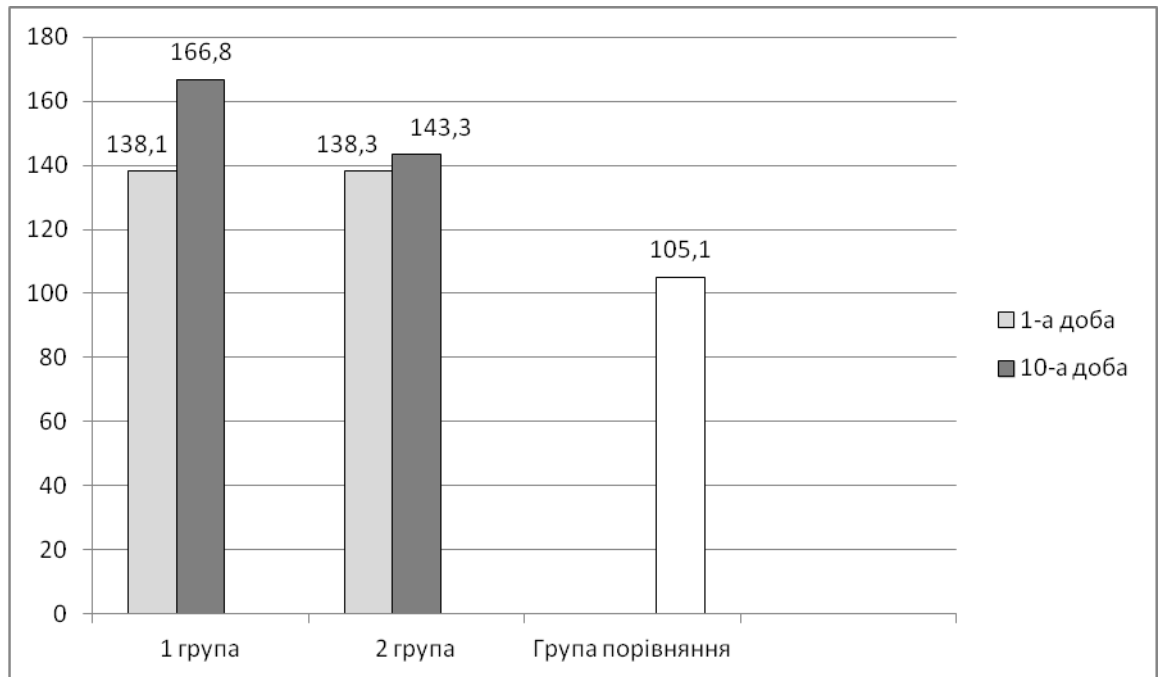


Рисунок 3.1 – Динаміка рівнів ET-3 у лікворі ($M \pm m$, нг/л)

В ході лікування у хворих 1-ї групи спостерігалася тенденція ($p < 0,05$) до підвищення даного показника – до $166,8 \pm 1,81$ нг/л. У хворих 2-ої групи рівні ET-3 в ЦСР також зростали, але додавання до лікувальної схеми ЦДФ-холіну призводило до достовірного (порівняно з 1-ю групою) гальмування синтезу ET-3, про що свідчать значно нижчі цифри концентрації останнього в лікворі – $143,3 \pm 3,08$ нг/л. Таким чином, у хворих групи ЦДФ-холіну досягався статистично значимий регрес вмісту ET-3 в ЦСР, що дозволило створити умови для більш швидкої та сприятливішої корекції ЕД, встановлення рівноваги у вазорегулюючій системі.

Для більш повної характеристики системи ендотеліну в лікворі проведено вивчення динаміки його змін у групах хворих на ІМ із різним ступенем тяжкості (табл. 3.2).

Узагальнюючи отримані дані, виявилось значне порівняно з контролем зростання рівнів ET-3 у всіх групах хворих на ІМ за ступенем тяжкості ($p < 0,05$). При цьому максимальні значення його відмічені у хворих із тяжким

станом обох груп спостереження – $152,09 \pm 2,55$ та $155,10 \pm 3,13$ нг/л відповідно, що свідчить про крайній ступінь судинних порушень на біохімічному рівні у даних хворих.

Таблиця 3.2 – Динаміка вмісту ET-3 в ЦСР залежно від ступеня тяжкості захворювання ($M \pm m$, нг/л)

Група хворих	Строки дослідження	Ступінь тяжкості	
		А	В
1 група	1 доба	$129,18 \pm 1,83$	$152,09 \pm 2,55^{\wedge}$
	10 доба	$160,03 \pm 2,02$	$177,30 \pm 2,42^{\wedge}$
2 група	1 доба	$130,99 \pm 2,23$	$155,10 \pm 3,13^{\wedge}$
	10 доба	$138,27 \pm 3,18^*$	$161,84 \pm 2,43^{*\wedge}$
Група порівняння	$105,11 \pm 2,31$		

Примітки:

1. у всіх випадках достовірно з групою порівняння;
2. * – $p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю групами;
2. \wedge – $p < 0,05$ між підгрупами А і В

У всіх хворих 2-ї групи виявлено тенденцію до більш сприятливої відповіді судинного ендотелію на церебральну ішемію, що виражалася у значно нижчих рівнях ET-3 в ЦСР у динаміці лікування ЦДФ-холіном порівняно з показниками 1-ї групи. Відсутність істотної позитивної динаміки в зміні рівнів ET-3 у хворих на ІМ в 1-й групі, яким призначався базисний лікувальний комплекс, свідчить про меншу ефективність його дії на патогенез інсульту на рівні ендотеліальної ланки.

Вивчено вплив різних медикаментозних методик на ендотеліальну функцію при ІМ. Обраний препарат ЦДФ-холін виявив ендотеліопротекторний ефект і дозволив поліпшити показники ендотеліальної функції у хворих у гострому періоді ІМ, а саме привів до

стабілізації рівнів ET-3 в ЦСР. Додаткове застосування препарату викликало більш значну позитивну динаміку даного показника більшою мірою у хворих у стані середнього ступеня тяжкості.

Виявлені при кардіальній патології [61, 68, 139] зміни контролюючого впливу ендотелію за продукцією та підтримкою рівноваги вазодилатуючих і вазоконстрикторних субстанцій, що пов'язані з статевими та віковими чинниками, спонукали нас дослідити відмінності в продукції ET-3 в лікворі хворих на ІМ залежно від статі та віку (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Динаміка вмісту ET-3 в ЦСР із розподілом за статтю та віком (M±m, нг/л)

Група хворих	Строки дослідження	Чоловіки		Жінки	
		46-59 років	60-75 років	46-59 років	60-75 років
1 група	1 доба	128,45±2,22*	134,23±1,41*	126,21±1,35*	138,59±1,33*
	10 доба	149,57±3,02*	156,47±2,08*	152,78±2,06*	161,85±2,11*
2 група	1 доба	132,59±2,42*	133,99±1,77*	138,41±1,95*	137,66±1,53*
	10 доба	97,33±1,81**	100,05±1,61**	90,84±1,66** ^	99,51±0,98*
Група порівняння	105,11±2,31				

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно групи порівняння;
2. ** – $p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю групами на 1-у та 10-у добу;
3. ^ – $p < 0,05$ між віковими групами

Істотних статевих та вікових відмінностей у продукції ET-3 у ЦСР на 1-у добу ІМ виявлено не було. Застосування традиційної медикаментозної

терапії в 1-й групі не показало статистично достовірного регресу вмісту ЕТ-3 у чоловіків і жінок обох вікових груп, а навпаки, концентрація даної сполуки продовжувала підвищуватися. У хворих групи ЦДФ-холіну динаміка ЕТ-3 характеризувалася його достовірним зниженням у всіх вікових групах навіть нижче значень групи порівняння.

Таким чином, початок гострої мозкової судинної катастрофи супроводжується різким зростанням продукції ЕТ-3 у ЦСР, що створює умови для подальшого прогресу судинних і біохімічних розладів, а як наслідок, і клінічних порушень у даних хворих.

Проведено детальніший аналіз взаємин вазотонічних систем ендотелію в обстежених осіб. З цією метою розраховано співвідношення нітрит/ЕТ-3 (табл. 3.4). Виявлено залежність даного показника від тяжкості та динаміки захворювання.

Таблиця 3.4 – Динаміка нітрит/ЕТ-3 за ступенем тяжкості (M±m)

Група хворих	Строки дослідження	В цілому по групі	Ступінь тяжкості	
			А	В
1 група	1 доба	0,029±0,0008*	0,025±0,0013*	0,043±0,0011* ^
	10 доба	0,08±0,0002*	0,075±0,0014*	0,098±0,0014*
2 група	1 доба	0,029±0,003*	0,024±0,007*	0,041±0,009* ^
	10 доба	0,018±0,002**	0,016±0,004**	0,023±0,0013* **
Група порівняння	0,018±0,0012			

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно групи порівняння;
2. ** – $p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю групами на 1-у та 10-у добу;
3. ^ – $p < 0,05$ між клінічними підгрупами А і В

У динаміці лікування відмічено статистично достовірні зрушення

коефіцієнту нітрит/ЕТ-3. Зафіксовано негативну динаміку даного показника в усіх хворих 1-ї групи відносно значень групи порівняння – $0,075 \pm 0,0014$ та $0,098 \pm 0,0014$ відповідно. У хворих із середнім ступенем тяжкості групи ЦДФ-холіну в динаміці лікування співвідношення нітрит/ЕТ-3 наближалось до значень групи порівняння. Найбільш виражену динаміку показника, що вивчався, простежено у хворих 2-ї групи в підгрупі В – $0,023 \pm 0,0013$ ($p < 0,05$).

Таким чином, виявлені зміни в системі ЕТ-3 у хворих на ІМ характеризувалися динамікою, залежною від віку, статі, періоду захворювання, ступеня тяжкості ІМ. Це підтверджує можливі патогенетичні механізми ішемічного інсульту за участю ендотеліозалежних чинників. Загальна закономірність полягала в зниженні рівнів ЕТ-3 в ЦСР у динаміці медикаментозної корекції. При цьому додаткове застосування в лікувальній схемі розчину ЦДФ-холіну викликало ефективну стабілізацію концентрацій ЕТ-3, що відіграє важливу роль у перебігу захворювання.

Кореляційний аналіз взаємозв'язків у протейновій системі ЦСР і вазотонічних показників ендотелію церебральних судин у хворих на ІМ виявив ряд особливостей.

Констатовано зворотні достовірні кореляційні зв'язки між рівнями ЕТ-3 та кінцевого метаболіту оксиду азоту – нітриту в ЦСР ($r = -0,76$; $p < 0,05$) у хворих на ІМ в дебюті захворювання. У динаміці спостереження між цими показниками зберігався негативний кореляційний зв'язок, що не досягав достовірних значень ($r = -0,48$; $p > 0,05$). Подібна залежність може свідчити про інгібуючий вплив концентрацій ЕТ-3, що зростають із перших годин розвитку ІМ на ендотеліальну систему NO, яка в процесі лікування зазнає змін із вирівнюванням співвідношення двох основних вазорегулюючих агентів.

Виявлено прямі достовірні кореляційні зв'язки рівнів ЕТ-3 в лікворі та альбуміну ($r = +0,81$; $p < 0,05$) у хворих на ІМ в дебюті захворювання, що

вказує на однонаправлені механізми розвитку ЕД із підвищенням рівня вазоконстриктору та порушення проникності ГЕБ.

Виявлені в ході дослідження кореляційні взаємозв'язки між основними вазорегулюючими агентами (ЕТ-3, нітритом) та основним показником проникності ГЕБ – альбуміном, свідчать про їх патогенетичне значення в розвитку та перебігу ІМ. Виявлена участь альбуміну в підтримці дисбалансу ендотеліальних факторів говорить про його участь у формуванні ЕД. Показники підвищення проникності ГЕБ при розвитку ІМ, рівень яких корелює з ЕД, можуть відображати ступінь ушкодження ендотелію при їх визначенні в ЦСР хворих та бути маркерами дисфункції ендотелію. Раніше до таких маркерів належали підвищення рівнів холестерину, гомоцистеїну, цитокінів, фактору Вілебранта, основ Шифа та карбонильованих білків.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Проблема гострої ЦВП та її наслідків є провідною для оцінки стану здоров'я населення в Україні. Висока медико-соціальна значущість інсульту пояснюється його значною питомою вагою в структурі основних показників здоров'я населення: захворюваності, смертності та інвалідності [18, 79].

В останні десятиріччя з'явилися роботи, що свідчать про динамічний характер структурно-функціональних змін у мозковій тканині внаслідок гострої ішемії, а також механізмів їх трансформації в ІМ [93, 218].

Вкрай важливим фізіологічним чинником, що визначає специфіку лікування мозкових уражень є ГЕБ [71]. Основною функцією його є забезпечення суворого контролю за проникністю судин мозку для метаболітів, іонів і лікарських засобів. ГЕБ обмежує пересування іонів і рідини між кров'ю та мозком, дозволяючи специфічним іонним транспортерам і каналам регулювати переміщення іонів, щоб продукувати мозкову інтерстиціальну рідину, що забезпечує оптимальне середовище для нейрональних функцій [218].

Гостра церебральна ішемія викликає різке падіння рівню АТФ та інших макроергів, порушення іонного транспорту зі збільшенням екстрацелюлярної концентрації іонів K^+ , деполяризацію нейронів, що в свою чергу, призводить до збільшення вивільнення збудливих амінокислот, особливо глутамату й аспартату. В результаті збудження ними NMDA-рецепторів відбувається «шокове» відкриття кальцієвих каналів і потужний притік Ca^{2+} в нейрони (ексайтотоксичність), активуються цитотоксичні ферменти та утворення вільних радикалів (оксидантний стрес). В результаті порушується функціонування ГЕБ і запускаються механізми апоптозу [129, 164].

Вищеописані процеси негативно впливають на міжклітинні структури, клітинні мембрани та на судинну стінку, сприяючи розвитку ЕД. При цьому відбувається пошкодження структурних елементів ГЕБ таких, як базальна судинна мембрана, щільні міжендотеліальні контакти й ендотеліальна

вистилка церебральних судин.

Одним із найнебезпечніших ускладнень гострих церебральних катастроф є розвиток набряку мозку, формування якого відбувається поетапно. Вже через кілька хвилин від початку ішемії в результаті ушкодження клітинної мембрани і накопичення води в клітині розвивається цитотоксичний церебральний набряк. Подальше поступове пошкодження ГЕБ призводить до вазогенного набряку, що характеризується збільшенням об'єму позаклітинної рідини, переважно в білій речовині в результаті підвищення проникності капілярів за рахунок метаболічних порушень транспортних систем ендотеліоцитів та їх структурних пошкоджень [29, 102].

Набряк мозку й надалі загрожує життю за рахунок подальшого погіршення кровотоку, збільшуючи тиск на судини, що призводить до їх переповнення та геморагічної трансформації, а також викликаючи збільшення маси мозку, дислокацію та вклинення його структур.

Вивчення протеїнової системи ліквору дозволяє не тільки уточнити характер патологічного процесу, але й оцінити функціональний стан ГЕБ. Індикатором для цих цілей є альбумін – «маркер» імуноглобулінів, що проникли з системного кровотоку внаслідок дисфункції ГЕБ [127]. Зміни в системі лікворних протеїнів відбуваються за рахунок транссудації, ступінь якої напряму корелює з кількістю альбуміну в ЦСР.

Таким чином, представлена сукупність клініко-патоморфологічних критеріїв, що свідчать про виражену дезорганізацію ГЕБ, поза сумнівом, є однією зі значних патогенетичних ланок гострої церебральної ішемії. Необхідно відзначити, що найуразливішою ділянкою в даному процесі є ендотелій церебральних судин, ступінь і структура пошкодження якого значно впливає на вираженість морфологічних змін базальних мембран і прилеглих до них нейронально-гліозних структур [172, 227].

Ендотелій приймає участь у різноманітних процесах у фізіологічних умовах і при патологічних станах: ендотеліоцити продукують чинники вазодилатації та вазоконстрикції, впливають на гемостаз, запалення, судинне

ремоделювання, перебіг імунопатологічних і вільно-радикальних реакцій, розвиток атеросклерозу [25, 117].

При гострій церебральній ішемії структурні пошкодження ендотелію призводять до його функціональної перебудови, викликаючи продукцію молекул адгезії, ЧНП- α , чиннику активації тромбоцитів, тромбоксану та вазоконстрикторів. Вищевказані процеси сприяють розвитку ЕД і розладам функціонування ГЕБ, формуванню набряку глії та нейронів, що призводить до головної втрати – загибелі життєвоважливих нейронів із формуванням інфарктного вогнища [45, 205].

Поодинокі праці з вивчення різних ланок ендотеліального гомеостазу та його змін при різних типах ГПМК не дозволяють створити цілісної картини стану ендотеліальної системи в умовах гострої церебральної ішемії. На сьогоднішній день немає належного висвітлення питання комплексного вивчення динаміки стану систем NO та ET-3 у лікворі хворих у гострому періоді ІМ. Не визначено взаємозв'язків між цими системами в патогенезі захворювання. Відсутні детальні дослідження з оцінки змін ВЧТ в прогностичному аспекті перебігу гострої церебральної ішемії.

Таким чином, вивчення ролі ЕД у механізмах пошкодження ГЕБ при ІМ дозволить розширити уявлення про його патогенез, що на сьогодні не використовується в побудові програм медикаментозного лікування.

У лікувальній тактиці гострого періоду ІМ активну увагу слід приділяти методам медикаментозної корекції структурно ушкоджених і функціонально порушених ендотелію церебральних судин та ГЕБ. З цих позицій у рамках даного дослідження особливий інтерес становило вивчення комплексного впливу ЦДФ-холіну, що має мембранотропний, ендотеліотропний, протизапальний, нейрометаболический ефекти.

Необхідність вирішення цих питань диктує актуальність проведеного дослідження.

Основою роботи були матеріали комплексного обстеження 121 хворого з першим у житті ІМ в динаміці медикаментозної корекції.

Лікування всіх включених у дослідження хворих починалося на догоспітальному етапі бригадами швидкої медичної допомоги з дотриманням принципів екстреності, інтенсивності та спадкоємності з надання допомоги подібним хворим. Госпітальний етап терапії хворих на ІМ передбачав їх перебування в неврологічному відділенні № 2 КУ «Сумська міська клінічна лікарня № 4» і включав недиференційований і диференційований види терапії. Недиференційоване лікування ІМ передбачало проведення реанімаційних заходів із корекцією функцій зовнішнього дихання та підтримкою ефективного кровообігу, корекцію ускладнень, симптоматичну терапію.

Диференційована терапія в гострому періоді захворювання включала призначення прямих антикоагулянтів (клексан, фраксипарин). Вазоактивні препарати з антиагрегантними властивостями (пентоксифілін, рефортан-плюс), спазмолітичні препарати (магнію сульфат). З метою нейропротекції призначалися препарати з нейрометаболічною активністю (тіоцетам, гліцин, актовегін).

Проведено комплексну оцінку клініко-неврологічних даних, біохімічних показників ступеня тяжкості ЕД та функціонального стану ГЕБ у хворих у гострому періоді ІМ в динаміці медикаментозної корекції ЦДФ-холіном. Залежно від призначеної медикаментозної терапії всі хворі були випадковим чином до початку лікування розділені на 2 групи: 1-а (n = 61): недиференційована терапія + диференційована з призначенням антитромботичних засобів – прямих антикоагулянтів (клексан, фраксипарин); 2-а (n = 60): недиференційована терапія + диференційована із призначенням антитромботичних засобів – прямих антикоагулянтів (клексан, фраксипарин) + 2000 мг/добу розчину ЦДФ-холіну протягом 10 діб, потім перорально по 2 мл 3 рази на добу протягом 20 діб.

Для докладної оцінки клініко-неврологічної картини обстежених хворих були використані шкали і карта обстеження. Неврологічне обстеження хворих включало збір скарг, анамнестичних даних про попередні

захворювання, розвиток справжнього захворювання, чинників ризику, супутньої патології, лікарських засобів, що приймалися, збір даних соматичного статусу, неврологічного статусу з описом окремих симптомів і синдромів.

Для оцінки стану свідомості хворих використовувалася шкала Глазго (G. Teasdale, B. Lennet, 1974). Тяжкість стану і ступінь неврологічного дефіциту визначалися за допомогою шкали NIHSS у перші години захворювання та в динаміці медикаментозної корекції на 10-у і 21-у добу. На підставі цього всі хворі були розділені на 2 клінічних підгрупи: А (n = 79) – хворі в стані середнього ступеня тяжкості (середній бал за шкалою NIHSS: 1-а група – $11,24 \pm 0,29$, 2-а – $11,63 \pm 0,38$); В (n = 42) – хворі в тяжкому стані (середній бал за шкалою NIHSS: 1-а група – $23,65 \pm 0,45$, 2-а – $24,17 \pm 0,35$).

Параклінічні методи обстеження включали лабораторно-біохімічні методи (клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, ліпідний спектр крові, коагулограма), інструментальні методи (ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітини, офтальмоскопія, люмбальна пункція з вимірюванням лікворного тиску на 1-у та 10-у добу). Для верифікації діагнозу «Інфаркт головного мозку», визначення розмірів вогнища та наявності мас-ефектів проводили КТ головного мозку на томографі «Siemens Somatom Emotion 6».

Вивчення функціонального стану ГЕБ та ендотелію церебральних судин проводили шляхом визначення рівнів альбуміну й ЕТ-3 в ЦСР імуноферментним методом. Вміст нітриту в лікворі та альбуміну в сироватці крові визначали за допомогою фотокалориметричного методу.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням пакету статистичного аналізу «Statistica 8.0 for Windows». При цьому визначалися середні значення та його похибка, кореляційні зв'язки. Порівняння вибірок проводилося з використанням критерію Стьюдента (t) і коефіцієнта кореляції (r).

Особи чоловічої статі склали 69 хворих (57,0 %), жіночої – 52 (43,0 %). Середній вік обстежених хворих склав $64,4 \pm 0,9$ років (межі коливань від 46 років до 75 років). Як групу порівняння обстежено 20 осіб (11 чоловіків і 9 жінок, середній вік – $58,3 \pm 0,7$ років) із ортопедичною патологією без ураження ЦНС, системних захворювань та порушень терморегуляції, яким проводилася перидуральна анестезія, що однорідні за статтю та віком із групою хворих на ІМ. В результаті комплексного обстеження виділено ряд чинників ризику судинних ускладнень: АГ виявлена у 116 (95,9 %) осіб, атерогенні дисліпідемії – у 118 (97,5 %), а їх поєднання – у 106 (87,6 %).

Супутня кардіальна патологія у вигляді фібриляції передсердь відмічена у 33 (27,3 %) хворих, ішемічної хвороби серця – у 69 (57,0 %). В основну групу включені хворі з супутнім цукровим діабетом у кількості 18 (14,9 %), в яких також виявлена АГ і атерогенні дисліпідемії. Серед усіх хворих на ІМ виявлено 22 особи (18,2 %) із надмірною масою тіла (індекс Кетле 25-30 $\text{кг}/\text{м}^2$). Число осіб, що палять серед хворих на ІМ склало 17 (14,0 %).

У динаміці спостереження проведено аналіз клінічної картини ІМ в обстежених пацієнтів, включаючи оцінку наявності/відсутності ряду основних загально мозкових і осередкових неврологічних симптомів, що визначають ступінь тяжкості хворих.

Характерною ознакою ІМ є переважання вогнищевих неврологічних симптомів над загально мозковими, що і підтвердилося в ході даного дослідження. Скарги хворих в дебюті захворювання практично були відсутні у більшості осіб. 11 хворих (9,1 %) скаржилося на різного характеру цефалгії. Нудота, блювота, як загально мозкові симптоми відмічені у 27 (22,3 %) хворих. Запаморочення виявилось більш частою скаргою з локалізацією ІМ в правому каротидному басейні в 2,3 рази частіше, ніж у лівому. Скарги на шум у вухах, голові пред'являло 18 (14,9 %) осіб. Рівень свідомості за шкалою Глазго був різним на 1-у добу захворювання: ясна свідомість

відмічена у 92 (76,0 %) осіб, заглушення – у 18 (14,9 %). Кількість хворих у сопорі склала 9 (7,4 %) осіб, у коматозному стані – 2 (1,7 %).

Об'єктивно в неврологічному статусі у 43 (35,5 %) обстежених хворих на ІМ в каротидній системі при дослідженні черепної іннервації відмічено порушення, що притаманні ураженню верхніх структур стовбуру мозку: ослаблення фотореакцій, недостатність акту конвергенції з акомодацією, анізокорія, обмеження рухливості очних яблук на всі боки, птоз повік. Зорові порушення у вигляді диплопії, випадіння полів зору відмічені у 1 (0,8 %) особи.

У 81 (67,0 %) хворих визначався центральний парез 7-ї пари черепних нервів, а у 78 (64,5 %) хворих – центральний парез 12-ї пари. Рухові порушення у вигляді контрлатеральних вогнищу центральних парезів і паралічів відмічені у 81 (67,0 %) хворих; ознаки ураження пірамідних трактів у вигляді поживавлення сухожильних і періостальних рефлексів виявлені у 103 (85,1 %) обстежених, патологічних ступеневих позначок – у 95 (78,5 %) хворих. Порушення чутливості у вигляді гемігіпестезії виявлено у 121 (100,0 %) особи.

У переважної кількості хворих – 103 (85,1 %) виявлена вегетативна дисфункція, що проявлялася вазомоторною лабільністю, гіпергідрозом і зміною дермографізму. Достатньо рідкісні при каротидних інфарктах зміни статички і координації спостерігалися у 12 (9,9 %) пацієнтів, а вестибулярні порушення – у 22 (18,2 %) осіб. У 38 (64,4 %) хворих із вогнищами в лівій півкулі відмічені типові порушення вищих кіркових функцій із афатичними явищами. Інфаркти в правій півкулі супроводжувалися кірковими розладами у вигляді агностичних явищ у 41 (66,1 %) хворих.

Аналіз отриманих даних дозволив виділити критерії тяжкості стану хворих на ІМ, тобто ті суб'єктивні й об'єктивні показники клінічної картини, що напряму корелюють із тяжкістю. До них належать центральний парез лицевого нерва (64,6 % в підгрупі А, 71,4 % в підгрупі В); центральний парез під'язикового нерва (57,0 % в підгрупі А, 78,6 % в підгрупі В); центральні

парези і паралічі контрлатеральних вогнищу кінцівок (69,6 % в підгрупі А, 83,3 % в підгрупі В); патологічні ступеневі позначки (73,4 % в підгрупі А, 88,1 % в групі В); порушення чутливості за гемітипом (84,8 % в підгрупі А, 85,7 % в підгрупі В); розлади вищих кіркових функцій при вогнищах у півкулях залежно від сторони ураження – афатичні, агностичні дефекти (43,0 % в підгрупі А, 54,8 % в підгрупі В); ознаки вегетативної дисфункції (81,0 % в підгрупі А, 92,9 % в підгрупі В).

Порушення свідомості у хворих на ІМ також напряму пов'язані з тяжкістю стану: ясна свідомість відмічена на 1-у добу захворювання у 58 (73,4 %) хворих підгрупи А, у 34 (80,9 %) хворих підгрупи В. З оглушенням поступило: 11 (13,9 %) осіб в підгрупі А, 7 (16,7 %) осіб в підгрупі В. У сопорі обстежено 5 (6,3 %) осіб підгрупи А, 4 (9,5 %) підгрупи В. У коматозному стані поступило по 1-му хворому в обох підгрупах (1,2 та 2,4 % відповідно). Нормалізація чи поліпшення рівня свідомості на 5-у добу у обстежених хворих носила сприятливий прогностичний характер для результату інсульту.

Аналіз динаміки скарг хворих на ІМ показав, що статистично достовірному регресу піддавалися такі скарги, як шум у вухах та голові (з 14,9 % до 6,6 % в 1-й групі та з 14,8 % до 3,5 % в 2-й), нудота й блювота (з 22,3 % до 4,3 % в 1-й групі та з 22,1 % до 1,2 % в 2-й), порушення сну (з 31,8 % до 11,6 % в 1-й групі та з 33,8 % до 5,6 % в 2-й), при цьому відмічена чітка різниця в даних показниках між 1-ю та 2-ю групами на 10-у добу захворювання.

Порівнюючи ефективність вжитих методів лікування в обох групах виявлено, що додаткове призначення ЦДФ-холіну достовірно покращувало динаміку регресу чутливих порушень (84,6 % в 1-й групі та 68,3 % в 2-й), рухових розладів (65,4 % в 1-й групі та 46,8 % в 2-й), порушень вищих кіркових функцій (афатичні, агностичні розлади) – 40,8 % в 1-й групі та 21,9 % в 2-й; центрального ураження під'язикового нерва (53,8 % в 1-й групі та 48,8 % в 2-й). Аналогічна тенденція спостерігалася відносно вегетативної

дисфункції – 56,8 % в 1-й групі та 31,2 % в 2-й.

Виявлено тенденцію, що не досягала ступеня достовірності у регресі парезу лицевого нерва, вестибулярних порушень як в 1-й, так і в 2-й групі спостереження.

Порівняння клінічної динаміки в групах хворих на ІМ різного ступеня тяжкості, що отримували різні лікувальні комплекси, показало достовірне прискорення регресу неврологічного дефіциту за середнім балом шкали NIHSS.

Аналіз динаміки неврологічних порушень виявив статистично достовірну різницю середнього балу на 10-у 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 в 1-й групі з $16,11 \pm 0,54$ до $13,28 \pm 0,86$, а в 2-й – з $16,63 \pm 0,38$ до $11,17 \pm 1,52$, тобто хворі, що додатково отримували розчин ЦДФ-холіну показали більш позитивну динаміку регресу неврологічної симптоматики в ході лікування. На 21-у добу захворювання в обох групах середній клінічний бал продовжував знижуватися, однак у групі ЦДФ-холіну він був практично в 2 рази нижчий, ніж у 1-й.

При аналізі динаміки середнього балу на 10-у добу за ступенем тяжкості ІМ виявлено достовірне зниження цього показника в підгрупах А обох груп, що свідчить про поліпшення клінічної картини у хворих середнього ступеня тяжкості та відсутності достовірного регресу симптоматики у хворих у тяжкому стані.

У хворих, що отримували терапію в рамках 2-ї групи спостереження, в динаміці лікування відмічено позитивну динаміку з достовірною відмінністю від початкових показників у всіх підгрупах хворих різного ступеня тяжкості. При цьому на 21-у добу захворювання ні в одній із підгруп хворих не виявлено достовірної динаміки неврологічного дефіциту порівняно з показниками на 10-у добу. Статистично достовірне зниження сумарного клінічного балу на 10-у та 21-у добу в підгрупі А 2-ї групи порівняно з 1-ю

свідчить про більш виражену ефективність лікувальних заходів в цій групі.

Разом із цим, виявлено статистично достовірну тенденцію в регресії осередкової симптоматики на 21-у добу при ІМ у хворих групи ЦДФ-холіну.

Позитивний кількісний приріст хворих у динаміці лікування спостерігався в підгрупі А у хворих обох груп. Також, у 2-й групі кількість хворих підгрупи В була меншою, ніж в 1-й групі на 10-у добу захворювання. Хворих у вкрай тяжкому стані на 21-у добу не було.

Летальність серед хворих із прогресуючим погіршенням стану, зростанням загальноомозкової симптоматики і неврологічного дефіциту, розвитком інтра- чи екстракраніальних ускладнень у 1-й групі склала 13,1 %, тоді як у 2-й – 10,0 %. Причинами летального виходу стали набряк головного мозку ($n = 8$), тромбоемболія легеневої артерії ($n = 4$) та гострий інфаркт міокарду ($n = 2$).

Таким чином, проведене комплексне клініко-неврологічне обстеження хворих дозволило виявити відмітні ознаки клінічної картини ІМ різного ступеня тяжкості та локалізації вогнища. Дані клініко-неврологічних співставлень показали більш виражену позитивну динаміку клінічної картини у хворих, що отримували додатково ЦДФ-холін. Це можливо пояснюється поліфакторною корекцією деяких патофізіологічних процесів, зокрема ЕД, й знаходять прояв у клінічній картині захворювання.

Враховуючи патогенетичне значення функціональних порушень ГЕБ у розвитку ІМ, нами досліджено динаміку змін у системі лікворних протеїнів. Згідно отриманих даних, вже з перших годин розвитку захворювання спостерігається зростання концентрації альбуміну в ЦСР в обох групах практично в 1,5 рази відносно значень групи порівняння, що свідчить про високу інтенсивність перебігу патологічних процесів із розвитком дисфункції ГЕБ, які супроводжують гостру церебральну ішемію.

У динаміці лікування відмічено тенденцію ($p < 0,05$) до ще більшого підвищення рівнів альбуміну в лікворі хворих обох груп – $0,439 \pm 0,04$ та $0,419 \pm 0,05$ г/л відповідно. Разом із цим лікувальні заходи в групі

ЦДФ-холіну призвели до зниження рівнів альбуміну в лікворі в усіх підгрупах за тяжкістю стану хворих ($p < 0,05$). Достовірні відмінності в рівнях альбуміну на 10-у добу ІМ між 1-ю та 2-ю групами відмічені у хворих у тяжкому стані. Отримані дані можуть свідчити про те, що дисфункція ГЕБ, що має місце в усіх хворих на ІМ, менше виражена та підлягає більшому лікувальному впливу в пацієнтів середнього ступеня тяжкості.

З перших годин розвитку захворювання відмічене зниження рівнів альбуміну в сироватці крові в обох групах у 1,5 рази відносно групи порівняння ($p < 0,05$). У динаміці лікування відмічена також достовірна тенденція до підвищення рівнів альбуміну сироватки крові в хворих обох груп до субнормальних значень.

Інтенсивність ураження структур ГЕБ відображена в підвищенні рівнів альбуміну ЦСР в обох групах хворих на ІМ за ступенем тяжкості до початку лікувальних заходів. При цьому концентрація альбуміну чітко підвищувалася зі зростанням ступеня тяжкості хворого. Це відображене як у 1-й, так і в 2-й групі хворих.

У динаміці лікування спостерігалася загальна тенденція ($p > 0,05$) до підвищення рівнів альбуміну ліквору в усіх підгрупах хворих 1-ї групи, що досягала рівня достовірності лише в підгрупі В – з $0,46 \pm 0,05$ до $0,59 \pm 0,04$ г/л. Разом із цим лікувальні заходи в групі ЦДФ-холіну призвели до достовірного зниження концентрації альбуміну в ЦСР в усіх підгрупах за тяжкістю стану хворих. Достовірні відмінності в рівнях альбуміну на 10-у добу ІМ між 1-ю та 2-ю групами відмічені у хворих у тяжкому стані. Отримані дані можуть свідчити про те, що дисфункція ГЕБ, що має місце у всіх хворих на ІМ, перебігає менш інтенсивно та підлягає більшому лікувальному впливу у хворих із середнім ступенем тяжкості.

Медикаментозне лікування з додаванням ЦДФ-холіну має достатній потенціал у корекції дисфункції ГЕБ, що максимально відображено у найбільш клінічно тяжких хворих на ІМ.

В 1-й групі хворих у динаміці лікування відбувалося прогресування функціональних розладів ГЕБ, про що свідчило зростання рівнів альбуміну в підгрупі В. Статистично достовірний регрес концентрації альбуміну в групі ЦДФ-холіну відмічався у хворих із середнім ступенем тяжкості, що свідчить про потенційно більш високий ефект проведеної терапії у хворих даної групи.

Згідно отриманих даних, вже з перших годин розвитку ІМ спостерігалось різке підвищення Q_{alb} в обох групах у 2,8 рази відносно групи порівняння, що свідчить про значне пошкодження ГЕБ. У динаміці лікування відмічено тенденцію ($p < 0,05$) до ще більшого зростання Q_{alb} у хворих обох груп, але у хворих групи ЦДФ-холіну на 10-у добу захворювання спостерігалися значно нижчі значення даного показника відносно 1-ї групи.

Ступінь функціональних змін ГЕБ відображена в підвищенні Q_{alb} в обох групах хворих за ступенем тяжкості до початку лікувальних заходів. При цьому показник чітко підвищувався зі зростанням ступеня тяжкості хворого, що знайшло відображення як у 1-й, так і в 2-й групах хворих. У динаміці лікування відмічено тенденцію ($p < 0,05$) до зниження Q_{alb} лише в підгрупі А обох груп спостереження. Разом із цим, лікувальні заходи в групі ЦДФ-холіну призвели до достовірно нижчих рівнів Q_{alb} в усіх підгрупах за тяжкістю стану хворих порівняно з показниками 1-ї групи.

Отримані дані свідчать про те, що значно менші функціональні зміни ГЕБ при ІМ відмічені у хворих середньому стані тяжкості. У даної групи хворих використання в лікувальній схемі ЦДФ-холіну дозволило максимально ефективно відновити порушені властивості ГЕБ у гострому періоді ІМ, що відображено в наближенні Q_{alb} до значень групи порівняння та досягти якомога швидшого одужання. Дослідження показало, що ЦДФ-холін є менш ефективним у пацієнтів у тяжкому стані з ішемічними вогнищами великих розмірів (об'ємом понад 30 см³).

В ході дослідження вивчено динаміку Q_{alb} в гострому періоді ІМ за статевими та віковими групами. Проведений аналіз показав, що в

дослідженій вибірці пацієнтів із ІМ у віці 46-59 років Q_{alb} характеризувався достовірно нижчими значеннями порівняно з групою хворих 60-75 років як у чоловіків, так і у жінок. Це можна пояснити виснаженням із віком транспортних систем ГЕБ в умовах зростаючих вимог до вазорегуляції на тлі супутніх судинних чинників ризику.

Разом із цим, виявлено достовірно високі значення Q_{alb} у хворих на ІМ обох статей у всіх вікових групах відносно групи порівняння, що вказує на дисфункцію ГЕБ. При цьому не відмічено статистично значимих відмінностей між чоловіками та жінками за рівнем Q_{alb} всередині вікових груп, хоча дещо більші значення даного показника зафіксовані у чоловіків. При аналізі динаміки Q_{alb} в 1-й групі встановлено тенденцію до підвищення його на 10-у добу в усіх вікових категоріях ($p < 0,05$), особливо у осіб 60-75 років – $26,45 \pm 0,49$. Група ЦДФ-холіну відрізнялася протилежною динамікою – спостерігалися статистично достовірні відмінності з 1-ю групою на 10-у добу в осіб як жіночої, так і чоловічої статі всіх вікових груп.

Таким чином, розподіл хворих за статтю та віком дозволив виявити тонкі зміни у динаміці Q_{alb} у хворих на ІМ в гострому періоді. Виявлено більш виражену позитивну динаміку з наближенням до показників групи порівняння змін в системі лікворних протеїнів у осіб молодшого віку (46-59 років) і на тлі лікувальних заходів у групі ЦДФ-холіну.

Спираючись на дані КТ головного мозку, встановлювали об'єм ішемічного інфаркта та зону перифокального набряку мозкової речовини. Отримані дані свідчать про пряму залежність ступеня тяжкості хворих на ІМ від площі ураження мозкової речовини. Найбільша кількість хворих із об'ємом вогнищ до 30 см^3 виявлена в підгрупах А обох груп – по 27 осіб (22,3 %). Вогнища великих розмірів (понад 30 см^3) переважно зафіксовані в підгрупах В обох груп – 20 (16,5 %) та 22 (18,3 %) відповідно.

Виявлено прямі кореляційні зв'язки між ступенем тяжкості хворих і величиною лікворного тиску. Отримані дані демонструють те, що у хворих із

середнім ступенем тяжкості з невеликими за площею ураження вогнищами в гострому періоді ІМ лікворний тиск відповідає значенням групи порівняння – $148,74 \pm 3,33$ мм вод. ст. Вкрай несприятливі для прогнозу захворювання значення його зафіксовані в підгрупах В обох груп, що більше ніж у 2,5 рази перевищували показники групи порівняння. В динаміці лікування відмічено його зниження практично в усіх підгрупах, але більш наближені значення до контролю отримані в підгрупі А 2-ї групи, що свідчить про ефективність мембраностабілізуючих властивостей ЦДФ-холіну, який сприяє відновленню життєздатності нейронів у зоні *penumbra* та попередженню посилення постішемічних змін у гострому періоді ІМ.

Внутрішньочерепна гіпертензія перешкоджає адекватному кровотоку, знижуючи ЦПТ та поглиблюючи катастрофічні наслідки ІМ. Нами розраховані величини ЦПТ у хворих у гострому періоді ІМ в динаміці медикаментозної корекції залежно від ступеня тяжкості захворювання.

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 у пацієнтів із великою площею ураження мозкової речовини та високим лікворним тиском. Значно сприятливіша картина у хворих підгруп А, в яких величина ЦПТ на 1-у добу захворювання та в динаміці медикаментозної корекції практично не змінювалася та наближена до показників групи порівняння. Відмічене достовірне підвищення величини ЦПТ у хворих 2-ї групи в підгрупі В з $43,24 \pm 1,23$ мм рт. ст. до $69,08 \pm 2,13$ мм рт. ст., що свідчить про позитивний вплив ЦДФ-холіну на стабілізацію структур ГЕБ. Вищенаведені результати показують, що неадекватний ЦПТ є основним фактором негативного результату у хворих із підвищеним лікворним тиском у гострому періоді ІМ.

Найбільш вірогідною ланкою ЕД є система синтезу двох основних ендотеліальних вазотонічних чинників – NO та ET-3.

Загальний вміст нітриту в ЦСР у хворих на ІМ в обох групах у динаміці лікування і в групі порівняння мав відмінності. Рівень NO₂ у хворих

обох груп на 1-у добу захворювання перевищував значення групи порівняння більше ніж у 2 рази – $4,02 \pm 0,18$ та $4,01 \pm 0,20$ мкмоль/л відповідно, а на 10-у добу спостереження рівні NO_2 критично знижувалися в обох групах нижче контролю – $1,36 \pm 0,12$ та $1,65 \pm 0,09$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Разом із цим, значення NO_2 у групі ЦДФ-холіну зберігалися на рівнях, значно наближених до групи порівняння. Це може свідчити про більш сприятливу відповідь ендотелію церебральних судин шляхом продукції судинорозширювального агента – NO в 2-й групі хворих.

Для більш детальної оцінки стану NO -системи ендотелію у хворих на ІМ досліджено вміст NO_2 в ЦСР залежно від ступеня тяжкості захворювання. В групі хворих середнього ступеня тяжкості на 1-у добу захворювання рівень NO_2 в ЦСР максимально наближений до значень групи порівняння ($2,39 \pm 0,51$ мкмоль/л). В динаміці лікування простежено його зниження до $1,44 \pm 0,15$ мкмоль/л ($p < 0,05$). У групі тяжких хворих відмічено підвищення концентрацій NO_2 : у 1-й групі – на 1-у добу його вміст значно більше рівнів групи порівняння ($2,51 \pm 0,19$ мкмоль/л), а на 10-у – він достовірно знижується до $1,19 \pm 0,16$ мкмоль/л; у групі ЦДФ-холіну даний показник початково підвищений із тенденцією до зниження в динаміці лікування.

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

В ході дослідження вивчено стан NO -системи у хворих на ІМ залежно від статевих і вікових відмінностей. Проведений аналіз рівня нітриту показав, що в дослідженій вибірці пацієнтів із ІМ у віці 46-59 років концентрації NO_2 у лікворі характеризувалися достовірно вищими значеннями порівняно з групою хворих 60-75 років і групою порівняння як у чоловіків, так і у жінок. Це можна пояснити компенсаторною активацією ендотеліального синтезу NO в умовах зростаючих вимог до вазорегуляції на

тлі супутніх судинних чинників ризику.

При цьому не відмічено статистично значущих відмінностей між чоловіками та жінками за вмістом NO_2 в ЦСР у середині вікових груп. При аналізі динаміки вмісту NO_2 в 2-й групі хворих на ІМ встановлено тенденцію до зниження цього показника на 10-у добу в усіх вікових категоріях ($p > 0,05$). 1-а група відрізнялася схожою динамікою, проте тут спостерігалися статистично достовірні відмінності з 2-ю групою на 10-у добу у жінок усіх вікових груп, а також істотне зниження NO_2 у осіб 60-75 років обох статей у динаміці спостереження з наближенням до показників групи порівняння.

Таким чином, розподіл хворих за статтю та віком дозволив виявити тонкі зміни у рівнях стабільного метаболіту NO у хворих на ІМ. Виявлено більш виражену динаміку з наближенням до групи порівняння змін у системі NO у осіб молодшого віку (46-59 років) і на тлі лікувальних заходів у 2-й групі дослідження.

Також вивчено сумарну концентрацію стабільних метаболітів $\text{NO} = \text{NO}_2 + \text{NO}_3$ (нітрит+нітрати) в ЦСР та реактивність NO -системи ендотелію за індексом NO -реактивності ендотелію (NO-IPE) в динаміці спостереження у хворих на ІМ з метою уточнення динаміки ендотелійзалежних механізмів і чутливості системи NO до ступеня тяжкості захворювання, віку та статі.

Згідно з отриманими даними, ІМ супроводжується зміною вазореактивності, що опосередкована експресією ендотеліального вазодилататору – NO . Так, відмічено виразну різницю в NO -реактивності ендотелію між 1-ю та 2-ю групами хворих в цілому по групі та за ураженням судинних басейнів. Це виражалось в NO -гіпореактивності у хворих 1-ї групи ($12,57 \pm 1,11$ %), що підкреслює підвищену чутливість ендотеліальної активності до заходів, що проводилися в 2-й групі хворих на ІМ.

NO -гіпореактивністю відрізнялися особи жіночої статі старше 60 років 1-ї групи – $8,86 \pm 1,99$ % у порівнянні всередині 1-ї та 2-ї груп, причому максимально виражена ця різниця у жінок 1-ї групи, що свідчить про більше страждання NO -синтезу з віком у осіб жіночої статі. Крім того, виявлено

переважання NO-реактивності в 1-й групі у жінок порівняно з чоловіками до 60 років, тоді як старше 60 років ці відмінності нівелювалися. Порівняльний аналіз NO-реактивності між 1-ю та 2-ю групами хворих на ІМ показав значуще переважання NO-IPE у жінок старше 60 років у групі ЦДФ-холіну.

Переважає реактивності NO-системи прослідковано в підгрупах А і В 2-ї групи. Разом із цим гіпореактивність NO-системи за рівнем кінцевих метаболітів NO виявилася відмітною ознакою у хворих 1-ої групи тих же ступенів тяжкості, що є відповіддю ендотеліальної системи на медикаментозні заходи, які проводилися в даній клінічній групі.

Проведено аналіз залежності NO-IPE від ступеня тяжкості хворих на ІМ. Так, при внутрішньогруповому аналізі даного показника виявлено наступні особливості: у хворих із середнім ступенем тяжкості відмічено NO-гіперреактивність із тенденцією до зниження в 1-й групі та до зростання в 2-й. При погіршенні стану хворих у 1-й групі продовжувалося зниження NO-IPE до критичної відмітки $6,05 \pm 2,31$ %, що говорить про практично повне виснаження NO-системи у хворих на ІМ у тяжкому стані. Хворі групи ЦДФ-холіну також відрізнялися прогресом змін NO-IPE із зростанням ступеня тяжкості ІМ, що носили характер тенденції ($p > 0,05$) та свідчили про більш сприятливу динаміку вазорегулюючої функції ендотелію та його меншої чутливості до пошкоджуючої дії під впливом лікувальних заходів, що проводилися у хворих 2-ї групи.

При аналізі динаміки вмісту ET-3 в усіх випадках відносно групи порівняння виявлено достовірне його підвищення в ЦСР хворих у гострому періоді ІМ. Так, на 1-у добу гострої судинної катастрофи значення ET-3 значно зростали порівняно з контролем: до $138,1 \pm 2,42$ нг/л в 1-й групі та $138,3 \pm 2,15$ нг/л – у 2-й. Ці дані свідчать, що у хворих на ІМ вже з перших годин захворювання активізуються процеси ендотеліального викиду вазоконстрикторів, що посилює порушення мозкового і системного кровотоку на макро- і мікроциркуляторному рівнях.

У ході лікування у хворих 1-ї групи спостерігалася тенденція ($p < 0,05$)

до підвищення даного показника – до $166,8 \pm 1,81$ нг/л . У хворих 2-ої групи рівні ЕТ-3 у ЦСР також зростали, але додавання до лікувальної схеми ЦДФ-холіну призводило до достовірного (порівняно з 1-ю групою) гальмування синтезу ЕТ-3, про що свідчили значно нижчі цифри концентрації останнього в лікворі – $143,3 \pm 3,08$ нг/л. Таким чином, у хворих групи ЦДФ-холіну досягався статистично значимий регрес рівнів ЕТ-3 у ЦСР, що дозволило створити умови для більш швидкої та сприятливішої корекції ЕД, встановлення рівноваги у вазорегулюючій системі.

У ході спостереження виявилось значне відносно групи порівняння зростання вмісту ЕТ-3 в ЦСР у всіх групах хворих на ІМ за ступенями тяжкості. При цьому максимальні значення ЕТ-3 в лікворі відмічені у хворих із тяжким станом в обох групах – $177,30 \pm 2,42$ та $161,84 \pm 2,43$ нг/л відповідно, що вказує на крайній ступінь судинних порушень на біохімічному рівні у даної категорії хворих.

Відсутність істотної динаміки в зміні рівнів ЕТ-3 у хворих на ІМ в 1-й групі, яким призначався базисний лікувальний комплекс свідчить про меншу ефективність його дії на патогенез інсульту на рівні ендотеліальної ланки.

У хворих обох підгруп 2-ї групи виявлено тенденцію до більш сприятливої відповіді судинного ендотелію на церебральну ішемію, що виражалася у значно нижчих рівнях ЕТ-3 у лікворі в динаміці лікування ЦДФ-холіном порівняно з показниками 1-ї групи.

Обраний препарат ЦДФ-холін виявив ендотеліопротекторний ефект і дозволив поліпшити показники ендотеліальної функції у хворих у гострому періоді ІМ, а саме привів до стабілізації рівнів ЕТ-3 в ЦСР. Додаткове застосування даного препарату викликало більш значну позитивну динаміку дослідженого показника більшою мірою у хворих у стані середнього ступеня тяжкості – $138,27 \pm 3,18$ нг/л.

Істотних статевих та вікових відмінностей в продукції ЕТ-3 на 1-у добу ІМ виявлено не було. Застосування медикаментозного лікування в 1-й групі не показало статистично достовірного регресу вмісту ЕТ-3 у чоловіків і

жінок обох вікових груп, а навпаки, концентрація даної сполуки продовжувала підвищуватися. У хворих групи ЦДФ-холіну динаміка ET-3 характеризувалася його достовірним зниженням у всіх вікових групах навіть нижче значень групи порівняння.

Таким чином, початок гострої мозкової судинної катастрофи супроводжується різким зростанням продукції ET-3, що створює умови для подальшого прогресу судинних і біохімічних розладів, а як наслідок, і клінічних порушень у даних хворих.

З метою уточнення балансу в системі вазорегулюючих ендотеліальних чинників розраховано співвідношення нітрит/ET-3 у обстежених хворих. Виявлено залежність даного показника від тяжкості та динаміки захворювання. У динаміці лікування відмічені статистично значущі зрушення коефіцієнту нітрит / ET-3. Зафіксована достовірна негативна динаміка даного показника в усіх хворих 1-ї групи порівняно зі значеннями групи порівняння – $0,075 \pm 0,0014$ та $0,098 \pm 0,0014$ відповідно. У хворих із середнім ступенем тяжкості групи ЦДФ-холіну в динаміці лікування співвідношення нітрит/ET-3 наближувалося до значень групи порівняння. Найбільш виражену динаміку показника, що вивчався, простежено у хворих 2-ї групи в підгрупі В – $0,023 \pm 0,0013$ ($p < 0,05$).

Таким чином, виявлені зміни в системі ET-3 у хворих на ІМ характеризувалися динамікою, залежною від віку, статі, періоду захворювання, тяжкості мозкового інсульту. Це підтверджує можливі патогенетичні механізми ішемічного інсульту за участю ендотелійзалежних чинників. Загальна закономірність полягала в зниженні рівнів ET-3 в динаміці лікування. При цьому додаткове застосування в лікувальній схемі ЦДФ-холіну викликало ефективне зниження концентрацій ET-3 у лікворі, що відіграє важливу роль у перебізі захворювання.

Кореляційний аналіз взаємозв'язків вазотонічних чинників ендотелію церебральних судин, показників проникності ГЕБ, ступеня тяжкості стану, розмірів ішемічного вогнища, лікворного тиску, ЦПТ та віку хворих на ІМ

виявив ряд особливостей (рис. 1).

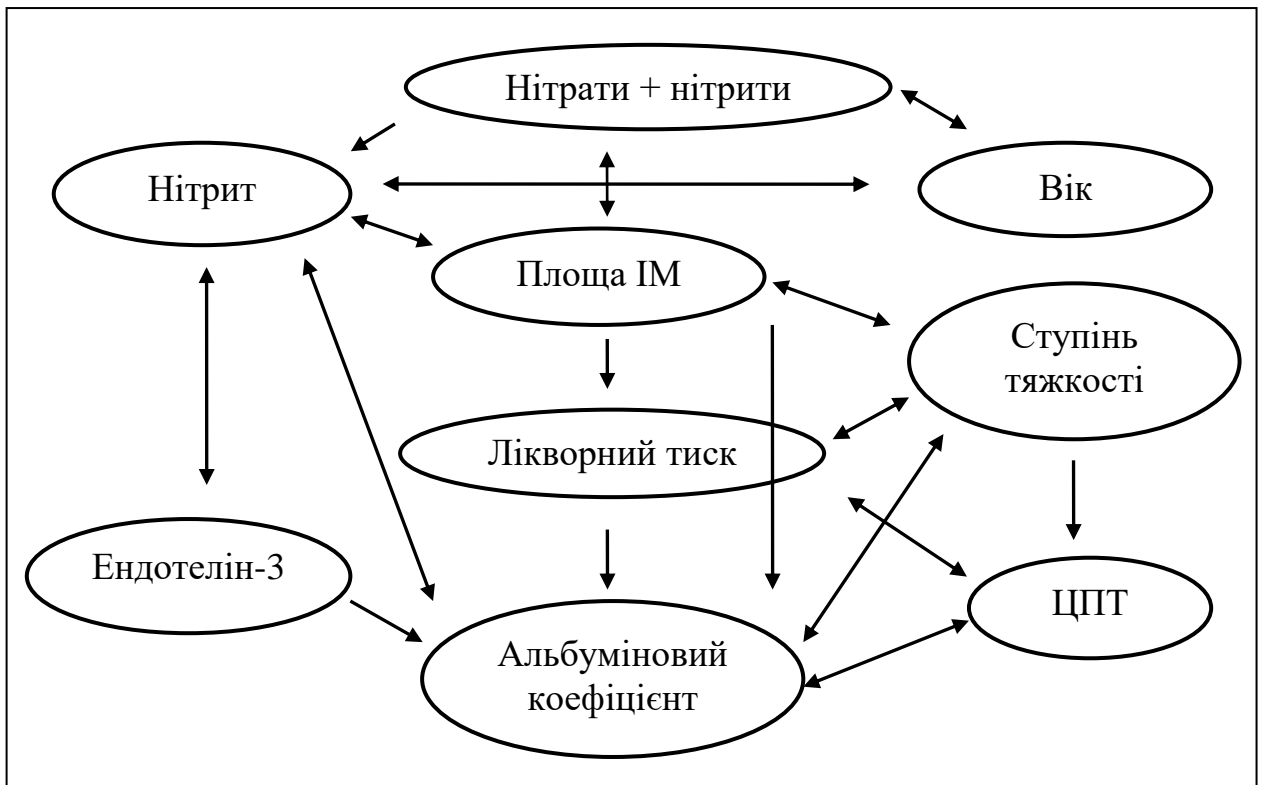


Рисунок 1 – Кореляційні зв'язки між показниками проникності ГЕБ, вазотонічними чинниками церебрального ендотелію, ступенем тяжкості, розмірами ішемічного вогнища, величинами лікворного тиску, ЦПТ та віком хворих на 1-у та 10-у добу ІМ.

Примітка: → прямий кореляційний зв'язок ($p < 0,05$), ↔ зворотний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$)

Виявлено прямі достовірні кореляційні зв'язки рівнів ЕТ-3 в ЦСР та альбуміну ($r = +0,81$; $p < 0,05$) у хворих на ІМ в дебюті захворювання, що вказують на однонаправлені механізми розвитку ЕД із підвищенням рівня вазоконстрикторів та проникності ГЕБ.

Виявлено також зворотний кореляційний зв'язок значень нітриту й альбуміну в лікворі ($r = -0,47$; $p < 0,05$), що свідчить про інгібуючий вплив патофізіологічних процесів, пов'язаних із підвищенням проникності ГЕБ на систему NO.

Про зв'язок рівнів альбуміну залежно від тяжкості захворювання свідчать виявлені кореляційні зв'язки. Так, відмічено зворотні зв'язки між

рівнями альбуміну та сумарним клінічним балом: ($r=-0,708$; $p<0,05$). У динаміці спостереження між цими показниками зберігалися напрями кореляційних зв'язків, однак вони не досягали статистично достовірних значень ($p>0,05$).

Виявлено прямі достовірні кореляційні зв'язки величини лікворного тиску та рівнів альбуміну ($r=+0,84$; $p<0,05$) в ЦСР у хворих в гострому періоді ІМ, що вказує на пошкодження структур ГЕБ із підвищенням його проникності та розвитком набряку мозку. В динаміці спостереження між цими показниками також зберігалися напрями кореляційних зв'язків, що досягали статистично достовірних значень ($p<0,05$).

Площа ураження мозкової речовини суттєво впливає на перебіг та прогноз ІМ. Встановлено прямі достовірні зв'язки між об'ємом ураженої зони та величиною лікворного тиску ($r=+0,67$; $p<0,05$), а також значеннями альбумінового коефіцієнту ($r=+0,84$; $p<0,05$), що вказує на зриви механізмів компенсації транспортних систем ГЕБ, особливо при ішемічних вогнищах великих розмірів.

У ході дослідження виявлено зворотний кореляційний зв'язок значень лікворного тиску та ЦПТ ($r=-0,73$; $p<0,05$), що свідчить про пряму залежність адекватного мозкового кровотоку від функціонування ГЕБ. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок значень ЦПТ та альбумінового коефіцієнту ($r=-0,41$; $p<0,05$), що також вказує на значні структурно-функціональні зміни ГЕБ, які супроводжують перебіг ІМ.

При аналізі кореляційних взаємин між рівнем нітриту та вмістом нітритів+нітратів у ЦСР при ІМ виявлені позитивні зв'язки між цими показниками як в 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. Виявлено зворотну достовірну кореляцію сумарного рівня стабільних метаболітів NO в лікворі та віку хворих на ІМ в дебюті захворювання ($r=-0,63$; $p<0,05$).

Виявлені кореляційні зв'язки дають можливість підтвердити представлені вище залежні від віку механізми виснаження судинорухової

NO-системи, що контролюється судинним ендотелієм.

Кореляційний аналіз взаємозв'язків основних показників ендотеліальної системи NO та ET-3 в ЦСР у хворих на ІМ також виявив ряд особливостей.

Так, констатовано зворотні достовірні кореляційні зв'язки рівнів ET-3 та нітриту ліквору ($r=-0,76$; $p<0,05$) у хворих на ІМ в дебюті захворювання. У динаміці спостереження між цими показниками зберігався зворотний кореляційний зв'язок, що не досягав достовірних значень ($r=-0,48$; $p>0,05$). Подібна залежність може свідчити про інгібуючий вплив концентрацій ET-3, що зростають із перших годин мозкового інфаркту на систему NO, яка в процесі лікування зазнає змін із вирівнюванням співвідношення двох основних вазорегулюючих агентів.

Існує зв'язок пошкоджуючих механізмів при гострій церебральній ішемії з функціональними змінами з боку внутрішнього шару судинної стінки, а саме ендотелію, що відразу відбивається на функціонуванні ГЕБ. При цьому відбувається гостра реакція ендотеліальної системи на швидкі процеси гіперперфузії, енергетичного дефіциту, вільно-радикальної та медіаторної агресії в дебюті гострої церебральної ішемії.

Передуючі судинній катастрофі зміни ендотелію церебральних судин негативно позначаються на перебізі захворювання, при цьому гостро приєднується морфологічне пошкодження ендотеліоцитів. Клітини, що збереглися, змінюють синтетичні здібності – інактивація переважає над синтезом, відбувається збільшення проникності ендотеліоцитів для прозапальних агентів з порушенням однієї з їх функцій – бар'єрної. Метаболічні розлади транспортних систем ендотелію приводять до «шокового відкриття» ГЕБ та розвитку набряку мозку. Відбувається прогресуюче зростання рівня маркерів пошкодження ендотелію та нейронально-гліальних структур мозкової речовини, що й продемонструвало проведенне дослідження.

При комплексному аналізі отриманих результатів виділено ключові патогенетичні ендотеліальні механізми розвитку та прогресу гострої

церебральної ішемії з трансформацією в мозковий інфаркт і, виходячи з цього, запропоновано діагностичні критерії тяжкості захворювання:

1. У хворих на ІМ вже з перших годин розвитку захворювання спостерігалось різке зростання рівнів альбуміну в ЦСР, що свідчить про високу інтенсивність перебігу патофізіологічних процесів, які супроводжують церебральну ішемію та пошкодження ГЕБ.

2. Ступінь тяжкості хворих на ІМ корелює з рівнями альбуміну в лікворі. Так, відмічено зворотні зв'язки між рівнями альбуміну та сумарним клінічним балом ($r=-0,708$; $p<0,05$).

3. Виявлено прямі достовірні кореляційні зв'язки величини лікворного тиску та рівнів альбуміну в ЦСР ($r=+0,84$; $p<0,05$) у хворих у гострому періоді ІМ, що вказує на пошкодження структур ГЕБ із підвищенням його проникності та розвитком набряку мозку.

4. Встановлено прямі достовірні зв'язки між об'ємом ураженої зони та величиною лікворного тиску, а також значеннями Q_{alb} , що вказує на зриви механізмів компенсації транспортних систем ГЕБ, особливо при ішемічних вогнищах великих розмірів.

5. В ході дослідження виявлено зворотний кореляційний зв'язок значень лікворного тиску та ЦПТ ($r=-0,73$; $p<0,05$), що свідчить про пряму залежність адекватного мозкового кровотоку від функціонування ГЕБ. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок значень ЦПТ та Q_{alb} ($r=-0,41$; $p<0,05$), що також вказує на значні функціональні зміни ГЕБ, які супроводжують перебіг ІМ.

6. У хворих у дебюті ІМ відбувається достовірне з контролем підвищення рівнів стабільного метаболіту оксиду азоту – нітриту в ЦСР.

7. Максимальне підвищення рівнів нітриту в лікворі відбувається у хворих із початково тяжким ступенем захворювання, що вказує на значне напруження NO-системи у цих хворих.

8. Зниження рівнів нітриту в ЦСР у хворих на ІМ у віці 60-75 років як у чоловіків, так і у жінок. Виявлено негативну достовірну кореляцію

сумарного рівня стабільних метаболітів оксиду азоту в лікворі та віку хворих на ІМ. У динаміці лікування більш значущі зрушення в рівнях нітриту спостерігалися в осіб молодшого віку (46-59 років), що свідчить про існування залежних від віку судинорухових механізмів контролю ендотелію.

9. Відмічено NO-гіпорективність у осіб старше 60 років при ІМ.

10. При зростанні ступеня тяжкості хворих на ІМ в динаміці спостереження відбувалося зниження NO-реактивності судинного ендотелію, що свідчить про виснаження NO-системи та прогресування вазорегулюючих розладів ендотелію.

11. У хворих на ІМ на 1-у добу захворювання відбувалося достовірне відносно групи порівняння зростання концентрації ET-3 в ЦСР, що поглиблює порушення макро- та мікроциркуляції.

12. Максимальні значення ET-3 в лікворі відмічені в групі хворих на ІМ у тяжкому стані, що вказує на крайній ступінь декомпенсації ендотелію церебральних судин.

13. Істотних статевих та вікових відмінностей у продукції ET-3 на 1-у добу ІМ та в динаміці спостереження виявлено не було.

14. Констатовано зворотні достовірні кореляційні зв'язки рівнів ET-3 та нітриту в ЦСР ($r=-0,76$; $p<0,05$) у хворих на ІМ.

15. Співвідношення нітрит / ET-3 максимально виражене було у хворих із середнім ступенем тяжкості та прогресивно знижувалося у хворих у тяжкому стані, що свідчить про прогресуючий дисбаланс у системі вазотонічних чинників – оксиду азоту та ET-3 із зростанням рівня останнього.

16. Виявлено прямі достовірні кореляційні зв'язки рівнів ET-3 в ЦСР та альбуміну ($r=+0,81$; $p<0,05$) у хворих на ІМ у дебюті захворювання, що вказує на однонаправлені механізми розвитку ЕД із підвищенням рівня вазоконстрикторів та дисфункції ГЕБ.

17. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок значень нітриту та альбуміну в ЦСР ($r=-0,47$; $p<0,05$), що свідчить про інгібуючий вплив

патофізіологічних процесів, пов'язаних із підвищенням проникності ГЕБ на систему NO.

Отримані результати стимулювали нас до пошуку методів корекції виявлених порушень із метою поліпшення результату захворювання. При лікуванні хворих на ІМ ЦДФ-холіном виявлено позитивний ендотеліопротекторний ефект, що виражався у вигляді достовірного збільшення рівнів кінцевих метаболітів оксиду азоту та стабілізації концентрацій ET-3 в ЦСР, що свідчить про корекцію ендотеліальної функції. Разом із цим, виявлено достовірну позитивну динаміку основного показника проникності ГЕБ – альбуміну в лікворі та зниження лікворного тиску в динаміці лікування при призначенні даного препарату, що підтверджує його протинабрякові властивості. Отримані результати дозволяють розширити діагностичний і терапевтичний потенціал при лікуванні хворих на церебральний ішемічний інсульт.

ВИСНОВКИ

У роботі на підставі комплексного клініко-неврологічного і біохімічного досліджень приведене теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуального наукового завдання з визначення патогенетичної ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку функціональних змін гематоенцефалічного бар'єру при інфаркті головного мозку в динаміці медикаментозної корекції.

1. В дебюті інфаркту головного мозку характерні значні функціональні зміни гематоенцефалічного бар'єру, про що свідчить різке зростання рівнів основного показника проникності бар'єру – альбуміну в лікворі (на 34,6 %) та на пряму корелюють із об'ємом ураженої зони мозку (вогнища понад 30 см³) та ступенем тяжкості хворих (більше 15 балів за шкалою NIHSS, менше 7 – за шкалою Глазго). Несприятливою прогностичною ознакою стало подальше підвищення рівнів альбуміну в 1,7 рази в динаміці лікування, що спостерігалось у клінічно тяжких хворих.

2. При дослідженні динаміки змін лікворного тиску встановлено пряму залежність між тяжкістю захворювання, об'ємом ураженої зони та ступенем ушкодження ендотелію церебральних судин. Вкрай несприятливі для прогнозу значення лікворного тиску (311,23±2,88 мм вод. ст.) зафіксовані у хворих у вкрай тяжкому стані (понад 15 балів за шкалою NIHSS, менше 7 – за шкалою Глазго) з ішемічними вогнищами великих розмірів (вогнища більше 30 см³), що в 2,3 рази перевищували показники групи порівняння (137,29±2,24 мм вод. ст.).

3. На 1-у добу інфаркту головного мозку відбувається різке підвищення в лікворі рівнів стабільного метаболіту оксиду азоту – нітриту (4,02±0,18 мкмоль/л), що максимально виражене у хворих у тяжкому стані (понад 15 балів за шкалою NIHSS, менше 7 – за шкалою Глазго). Вікові особливості також характеризувалися ослабленням синтетичних можливостей ендотелію церебральних судин, більшою мірою в осіб старше

60 років.

4. Істотні зміни функціональних властивостей ендотелію церебральних судин характеризувалися підвищенням концентрації в лікворі ендотеліну-3 ($155,10 \pm 3,13$ нг/л). Вікові особливості характеризувалися підвищенням концентрації в лікворі ендотеліну-3, що більше виражені в осіб старше 60 років.

5. Кореляційний аналіз взаємозв'язків вазорегулюючих чинників ендотелію та функціонального стану гематоенцефалічного бар'єру при інфаркті головного мозку виявив пряму залежність даних систем. Встановлено зв'язки рівнів ET-3 та альбуміну ($r=+0,81$; $p<0,05$), нітриту й альбуміну ($r=-0,47$; $p<0,05$), ET-3 та нітриту ($r=-0,76$; $p<0,05$) в лікворі, альбуміну та сумарним клінічним балом за NIHSS ($r=-0,708$; $p<0,05$), які вказують на однонаправлені механізми розвитку ендотеліальної дисфункції з підвищенням рівнів вазоконстрикторів, зниженням вазодилататорів, що відбивається на функціонуванні бар'єру й тяжкості стану хворих.

6. Діагностичними критеріями тяжкості захворювання слід рахувати ступінь дисфункції гематоенцефалічного бар'єру та ендотеліальної системи у вигляді зниження рівнів нітриту, зростання концентрації ендотеліну-3 та альбуміну в лікворі, що напряму залежать від ступеня тяжкості хворих і об'єму пошкодженої зони мозку. Встановлено, що додаткове включення в комплексну терапію хворих на інфаркт головного мозку ЦДФ-холіну сприяє більш вираженому ступеню відновлення неврологічних функцій (на 21 %), супроводжується ендотелійпротекторною дією у вигляді стабілізації рівнів нітриту ($1,65 \pm 0,09$ мкмоль/л, $p<0,05$), ендотеліну-3 в лікворі ($143,3 \pm 3,08$ нг/л, $p<0,05$) та помірним протинабряковим ефектом за даними альбуміну ліквору ($0,419 \pm 0,05$ г/л, $p<0,1$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою виявлення глибини функціональних змін гематоенцефалічного бар'єру у хворих на інфаркт головного мозку доцільним є визначення в цереброспінальній рідині концентрації альбуміну (на 1-у добу захворювання досягає $0,403 \pm 0,06$ - $0,404 \pm 0,02$ г/л). Рівень альбуміну від $0,68 \pm 0,08$ г/л до $0,73 \pm 0,07$ г/л слід вважати ознакою критичного ураження бар'єру.

2. У дебюті захворювання рекомендується вимірювання величини внутрішньочерепного тиску для визначення ступеня лікворно-гіпертензивного синдрому, що на 1-у добу захворювання складає $145,36 \pm 3,45$ - $512,74 \pm 2,25$ мм вод. ст. Рівні від $336,44 \pm 4,14$ до $512,74 \pm 2,25$ мм вод. ст. слід вважати вкрай негативними для прогнозу захворювання. Для визначення ефективності мозкового кровотоку рекомендується обчислювати церебральний перфузійний тиск, що на 1-у добу інфаркту головного мозку становить $31,51 \pm 1,04$ - $73,84 \pm 1,04$ мм рт. ст. Рівні від $22,47 \pm 1,77$ до $48,67 \pm 1,54$ мм рт. ст. слід вважати ознакою вкрай небезпечних розладів мозкового кровотоку.

3. При інфаркті головного мозку рекомендується дослідження в лікворі рівнів нітриту, підвищення концентрації якого до $4,02 \pm 0,18$ мкмоль/л свідчить про порушення вазорегулюючої функції церебрального ендотелію. Рівні нітриту від $4,55 \pm 0,31$ до $6,33 \pm 0,29$ мкмоль/л свідчать про крайній ступінь ендотеліальної дисфункції.

4. У дебюті захворювання рекомендується визначення ендотеліну-3 у цереброспінальній рідині, підвищення рівнів якого до $138,3 \pm 2,15$ нг/л є ознакою ендотеліальної дисфункції, а значення від $148,36 \pm 3,35$ до $166,8 \pm 1,81$ нг/л вважати ознакою вкрай тяжких судинних порушень.

5. З метою поліпшення клініко-неврологічного статусу, корекції показників дисфункції ендотелію та гематоенцефалічного бар'єру в гострому

періоді інфаркту головного мозку в комплекс медикаментозного лікування хворих рекомендовано додаткове включення 2000 мг ЦДФ-холіну в/в струменево протягом 10 діб, потім перорально по 2 мл 3 рази на добу протягом 20 діб.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Ашмарин И.П. Нейрохимия / И.П. Ашмарин, П.В. Стукалов. – М.: Изд-во Ин-та Био-мед. химии РАМН, 1996. – 470 с.
2. Беленичев И.Ф. Механизмы формирования ишемической нейродеструкции: соотношение оксида азота и тиол-дисульфидной системы как фактор, определяющий судьбу нейрона / И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов, Н.В. Бухтиярова // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 8 (30). – С. 100–106.
3. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга / А.А. Скоромец, С.А. Дамбинова, М.М. Дьяконов [и др.] // Международный неврологический журнал. – № 5 (27). – 2009. – С. 15–20.
4. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера / М. Бредбери; [пер. с англ. В.И. Кандрора]. – М., 1983. – 480 с.
5. Виберс Д. Инсульт (клиническое руководство) / Д. Виберс, Ф. Фейгин, Р. Браун; пер. с англ. – 2-е изд., исп. и дополн. – М.: БИНОМ; СПб.: Диалект, 2005. – 608 с.
6. Виленский Б.С. Ишемический инсульт / Б.С. Виленский. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2007. – 80 с.
7. Вінничук С.М. Гострий ішемічний інсульт / С.М. Вінничук, М.М. Прокопів. – Київ: Наукова думка, 2006. – 285 с.
8. Вінничук С.М. Нейропротекція в гострий період мозкового інсульту: аналіз причин неефективності нейропротекторів при клінічних випробуваннях / С.М. Вінничук // Український медичний часопис. – 2008. – № 3. – С. 2–7.
9. Волосовець О.П. Сучасні погляди на проблему дисфункції ендотелію та можливості її корекції засобами антигомотоксичної терапії / О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, Т.С. Остапчук // Практична ангіологія. – 2005. – № 1 (01). – С. 26–30.

10. Волошин П.В. Динаміка показників ендотеліальної дисфункції у хворих на діабетичну енцефалопатію на тлі застосування цитиколіну / П.В. Волошин, Н.В. Пашковська // Український вісник психоневрології. – 2009. – Том 17, вип. 1 (58). – С. 5–9.

11. Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Н. Завгородняя. – Харьков: Издательство «Гарбут Лаам», 2007. – 136 с.

12. Головченко Ю.И. Основные принципы базисной терапии у пациентов с ишемическим инсультом в острейшем периоде / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // Международный неврологический журнал. – 2006. – № 3 (7). – С. 140–144.

13. Головченко Ю.И. Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 26–32.

14. Горбачев В.И. Роль оксида азота в патогенезе поражений центральной нервной системы / В.И. Горбачев, В.В. Ковалев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2002. – Приложение Инсульт. – Вып. 7. – С. 9–16.

15. Горбачев В.И. Современные представления о фильтрации и сорбции спинномозговой жидкости при заболеваниях нервной системы / В.И. Горбачев, И.В. Христенко, Е.В. Федичева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – № 4. – С. 66–71.

16. Гуйтур М.М. Практическая ценность измерения ликворного давления в дифференциальной диагностике и прогнозе исхода геморрагического и ишемического инсульта в острейший период / М.М. Гуйтур, Н.М. Гуйтур, А.А. Шумейко // Практична ангіологія. – 2008. – № 1 (12). – С. 78–80.

17. Дзяк Л.А. Моніторинг внутрішньочерепного тиску у потерпілих із тяжкою черепно-мозковою травмою (огляд літератури і власних

спостережень) / Л.А. Дзяк, М.О. Зорін, А.Г. Сірко [та ін.] // Український нейрохірургічний журнал. – 2008. – № 1. – С. 17–22.

18. Дзяк Л.А. Сучасні принципи консервативного лікування набряку головного мозку та внутрішньочерепної гіпертензії / Л.А. Дзяк, А.Г. Сірко, В.М. Сук // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 6 (28). – С. 81–87.

19. Длительная терапия ЦДФ-холином способствует функциональному восстановлению и увеличивает пластичность нейронов после инсульта / О. Murtado, A. Cardenas, J.M. Pradillo [et al.] // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 1 (23). – С. 9–17.

20. Евтушенко С.К. Цераксон как эффективный нейропротектор в лечении и реабилитации детей первого года жизни с органическими поражениями ЦНС / С.К. Евтушенко, Н.В. Яновская, О.С. Евтушенко [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 3 (13). – С. 21–25.

21. Завгородняя А.Н. Ключевые патогенетические механизмы церебрального ишемического инсульта: эндотелиальные и свободнорадикальные маркеры / А.Н. Завгородняя, В.А. Малахов // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2007. – № 1. – С. 142–145.

22. Застосування нейропротекторів в інтенсивній терапії гострого ішемічного інсульту : методичні рекомендації / [І.С. Зозуля, В.І. Боброва, А.О. Камінський та ін.]. – К.: Укр. центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, 2009. – 18 с.

23. Зозуля І.С. Гострий період ішемічного інсульту: сучасний погляд на проблему / І.С. Зозуля, О.П. Мошенська // Український медичний часопис. – 2009. – № 4. – С. 67–73.

24. Зозуля І.С. Оптимізація надання невідкладної допомоги при гострому інфаркті мозку на до госпітального етапі / І.С. Зозуля, В.І. Боброва // Мистецтво лікування. – 2007. – № 7 (043). – С. 49–53.

25. Интенсивная терапия критических состояний, обусловленных мозговым инсультом : методические рекомендации / [В.И. Черний, Т.Н. Калмыкова, Е.В. Черний и др.]. – Киев, 2006. – 57 с.

26. Квитницкий-Рыжов Ю.Н. Отек и набухание головного мозга / Ю.Н. Квитницкий-Рыжов. – Киев: Здоров'я, 1978. – 184 с.

27. Курсов С.В. Выбор терапии для оптимизации микроциркуляторных процессов в ЦНС в острой стадии повреждений головного мозга / С.В. Курсов, В.Г. Редькин // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 254. – С. 12–14.

28. Майзелис М.Я. Современные представления о гематоэнцефалическом барьере: нейрофизиологические и нейрохимические аспекты / М.Я. Майзелис // Журнал высшей нервной деятельности. – 1986. – Т. 36 (4). – С. 611–618.

29. Мchedlishvili Г.И. Роль микроциркуляции в патогенезе отека головного мозга / Г.И. Мchedlishvili // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1986. – № 4. – С. 75–81.

30. Новые направления коррекции повышенного внутричерепного давления у пациентов с острой церебральной недостаточностью / В.И. Черний, А.Н. Колесников, Г.А. Городник [и др.] // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 330–333.

31. Отечный синдром: современные возможности интенсивной терапии / Л.В. Усенко, В.И. Слива, Ю.А. Площенко [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2006. – № 2 (6). – С. 57–62.

32. Усенко Л.В. Интенсивная терапия отека головного мозга в клинике реаниматологии, нейрохирургии и травматологии : методические рекомендации / Л.В. Усенко. – Днепропетровск, 2006. – 46 с.

33. Цимбалюк В.И. Роль некоторых нейроиммунных и сосудистых факторов при ишемических повреждениях головного мозга / В.И. Цимбалюк, М.С. Бровченко // Український медичний часопис. – 2005. – № 4 (48). – С. 25–28.

34. Черенько Т.М. Роль показників післяішемічної запальної та нейроавтоімунної відповіді у прогнозуванні тяжкості неврологічного дефіциту в гострий період інсульту / Т.М. Черенько, С.М. Вінничук // Український медичний часопис. – 2008. – № 2 (64). – С. 118–122.

35. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke / O. Hurtado, A. Cardenas, J.M. Pradillo [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2007. – V. 26. – P. 105–111.

36. Adibhatla R.M. Citicoline mechanismus and clinical efficacy in cerebral ischemia / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher // *Journal of Neuroscience Research.* – 2005. – V. 70. – P. 133–139.

37. Alcohol consumption and blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction in man / J. Kornhuber, C.H. Kaiserauer, A.W. Kornhuber [et al.] // *Neuroscience Letters.* – 2003. – V.79. – P. 218–222.

38. Behrendt D. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications / D. Behrendt, P. Ganz // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – V. 21. – P. 40–48.

39. Cerebrospinal fluid / P. Adam, L. Taborsky, O. Sobek [et al.] // *Advances in Clinical Chemistry.* – 2007. – V. 36. – P. 1–62.

40. Conant R. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunctions in the elderly: a review of the literature / R. Conant, A.G. Schauss // *Alternative Med. Rev.* – 2011. – V. 9.– P. 17–31.

41. Dermietzel R. Molecular anatomy of the blood-brain barrier as defined by immunocytochemistry / R. Dermietzel, D. Krause // *Int. Rev. Physiol.* – 2009. – V. 127. – P. 57–109.

42. Determinants of lumbar CSF protein concentration / S. Seyfert, V. Kunzmann, N. Schwertfeger [et al.] // *Journal of Neurology.* – 2002. – V. 249. – P. 1021–1026.

43. Dhar-Maskareno M. Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells / M. Dhar-Maskareno,

J.M. Cacramo // *Free Radic. Biol. Med.* – 2010. – V. 65, № 10. – P. 1548–1554.

44. Effect of CDP-choline on the biosynthesis of phospholipids in brain regions during hypoxic treatment / M. Alberghina, M. Viola, I. Serra [et al.] // *J. Neurosci. Res.* – 2008. – V. 6. – P. 421–433.

45. Effects of Nitric Oxide on Neuroendocrin Function and Behavior / R.G. Nelson, L.J. Kriegsfeld, V.L. Dawson [et al.] // *Frontiers in Neuroendocrinology.* – 2004. – V. 18. – P. 463–491.

46. Farrell A.J. Nitric oxide / A.J. Farrell, D.R. Blake // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – V. 55. – P. 7–20.

47. Farrell C.L. Normal and abnormal development of the blood-brain barrier / C.L. Farrell, W. Risau // *Microsc. Res. Tech.* – 2006. – V. 27 (6). – P. 495–506.

48. Fisher M. The ischemic penumbra: Identification, evolution and treatment concepts / M. Fisher // *Cerebrovasc. Dis.* – 2006. – № 17 (suppl. 1). – P. 1–6.

49. Fishman R.A. *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System* / R.A. Fishman. – Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 2008. – 487 p.

50. Gaseous transmitters as new agents in neuroendocrine regulation / A. Costa, A. Poma, P. Navarra [et al.] // *Journal of Neuroendocrinology.* – 2006. – V. 149. – P. 199–207.

51. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force / F. Deisenhammer, A. Bartos, N.E. Gilhus [et al.] // *Международный неврологический журнал.* – 2007. – № 6 (16). – С. 94–110.

52. Integrated analysis of the cerebrospinal fluid / A. Zougman, B. Piech, A. Podtelejnikov [et al.] // *Proteome Res.* – 2008. – Vol. 7. – P. 386–399.

53. Janzer R.C. The blood-brain barrier: cellular basis / R.C. Janzer // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 1993. – V. 16 (4). – P. 639–647.

54. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids / J. Klein // *J. Neural Transm.* – 2006. – V. 107. – P. 1027–1063.

55. Lamers K. Cerebrospinal fluid diagnostics: biochemical and clinical aspects / K. Lamers, R.A. Wevers // *Klinicka Biochemie a Metabolismus.* – 2005. – V. 3. – P. 63–75.

56. Mir C. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons / C. Mir, J. Clotet, R. Aledo // *J. Mol. Neurosci.* – 2003. – V. 20. – P. 53–60.

57. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R.M.J. Palmer, E.A. Higgs // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – V. 43. – P. 109–142.

58. O’Neil M.J. Stroke: Mechanisms of Excitotoxicity and Approaches for Therapy. In: *Handbook of Contemporary Neuropharmacology* / M.J. O’Neil, D. Lodge, D. McCulloch // John Wiley and Sons Inc. – 2007. – P. 348–401.

59. Pachter J.S. The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system / J.S. Pachter, H.E. de Vries, Z. Fabry // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2003. – V. 62. – P. 593–604.

60. Pajovic S.B. Neuroendocrine and oxidoreductive mechanisms of stress induced cardiovascular diseases / S.B. Pajovic, M.B. Radojicic, D.T. Kanazir // *Physiol. Res.* – 2008. – Vol. 57, № 3. – P. 2–15.

61. Protein analyses in cerebrospinal fluid. I. Influence of concentration gradients for proteins on cerebrospinal fluid/serum albumin ratio / K. Blennow, P. Fredman, A. Wallin [et al.] // *European Neurology.* – 2008. – V. 33. – P. 126–128.

62. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement / M.S. Freedman, E.J. Thompson, F. Deisenhammer [et al.] // *Archives of Neurology.* – 2005. – V. 62. – P. 865–870.

63. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases / H. Reiber // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2004. – V. 122. – P. 189–203.

64. Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Regulation of SREBP Activation by Oxidized Phospholipids / N.M. Gharavi, N.A. Baker, K.P. Mouillesseaux [et al.] // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 98 (6). – P. 768–776.

65. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair / J.L. Saver // *Rev. Neurol. Dis.* – 2008. – Vol. 5 (4). – P. 167–177.

66. Schlosshauer B. The blood-brain barrier: morphology, molecules, and neurothelin / B. Schlosshauer // *Bioassays*. – 2008. – V. 15 (5). – P. 341–346.

67. The blood-brain barrier: an overview. Structure, regulation and clinical implications / P. Ballabh, A. Braun, M. Nedergaard // *Neurobiol. Dis.* – 2004. – Vol. 16. – P. 1–13.

68. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study / Y. Tazaki, F. Sakai, E. Otomo [at al.] // *Международный неврологический журнал*. – 2007. – № 5 (15). – С. 94–103.

69. UK National External Quality Assessment Scheme for Immunochemistry Working Group. National guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2003. – V. 40. – P. 481–488.

70. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain / Z.G. Zhang, L. Zhang, Q. Jiang [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2010. – V. 106. – P. 829–838.

71. Verbeek M.M. Diagnosis in cerebrospinal fluid possible applications in neurological practice / M.M. Verbeek, M.A. Willemsen, B.R. Bloem // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2009. – Vol. 149. – P. 1833–1838.