

Результати проведених досліджень дозволяють зробити такі висновки.

Застосування препарату Омарон в комплексній терапії дисциркуляторної енцефалопатії сприяє регресу неврологічної симптоматики, загальному функціональному відновленню та покращанню пізнавальної діяльності в більш короткий термін від початку терапії порівняно з базовим лікуванням.

Лікування препаратом Омарон покращує у хворих з хронічною недостатністю мозкового кровообігу основні когнітивні функції, нормалізує психоемоційну сферу.

Застосування препарату Омарон має патогенетичну обґрунтованість терапевтичного підходу до лікування дисциркуляторної енцефалопатії, що обумовлено широким спектром його фармакологічного впливу.

Результати проведеного дослідження дозволяють рекомендувати препарат Омарон в комплексній терапії пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією.

*Н. М. Грицай, Г. Я. Силенко, Т. В. Пилюгина, Ю. В. Костюк*

**Применение препарата Омарон  
в лечении дисциркуляторной энцефалопатии**

*Украинская медицинская стоматологическая академия  
(г. Полтава)*

Изучено влияние препарата Омарон на выраженность неврологических нарушений и когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II степени. В ходе исследования было выявлено, что Омарон ускоряет регресс неврологической симптоматики и оказывает более выраженный позитивный эффект на когнитивные функции, а также способствует общему функциональному восстановлению, в сравнении с базовым лечением.

**Список літератури**

1. Колосова, Т. В. Особенности терапии хронической вертебробазиллярной ишемии мозга / Т. В. Колосова, Ю. И. Головченко // Украинський неврологічний журнал. — 2007. — № 2. — С. 85—90.
2. Мищенко, Т. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные взгляды на патогенез и диагностику / Т. С. Мищенко, Л. Ф. Шестопалова // Здоров'я України. — 2006 — № 15—16 (148—149) — С. 16—18.
3. Мищенко, Т. С. Гіпертензивна дисциркуляторна енцефалопатія і судинна деменція / Т. С. Мищенко, Л. Ф. Шестопалова [ і др.] // Ліки України — 2005-вересень — С. 57—60.
4. Верещагин, Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская. — М. : Медицина, 1997. — 288 с.
5. Кузнецова, С. М. Опыт длительного применения Фезама у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт // Здоров'я України. — 2007. — № 7 (164). — С. 56—61.
6. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации // Руководство для врачей и научных работников / Под ред. А. Н. Белай, О. Н. Щепотьевой. — М. : Антидор, 2002. — 439 с.

*Надійшла до редакції 18.06.2009 р.*

*N. M. Gritsai, G. Ya. Silenko, T. V. Pilyugina, Yu. V. Kostyuk*  
**Usage of Omaron in treatment of dyscirculatory  
encephalopathy**

*Ukrainian medical Stomatological Academy  
(Poltava)*

Influence of a preparation of Omaron on expressiveness of neurologic disorders and cognitive frustration at patients with dyscirculatory encephalopathy II degree is studied. During research was revealed that Omaron accelerates recourse of neurologic semiology and renders more expressed positive effect on cognitive functions, and also promotes the general functional restoration, in comparison with base treatment.

УДК 616-055:611.4-008.6

*В. С. Личко, В. О. Малахов*

*Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)*

**ДИСФУНКЦІЯ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРА  
ПРИ ГОСТРІЙ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ: СТАТЬ, ВІК, ВАЖКІСТЬ ЗАХВОРЮВАННЯ,  
СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ В ЛІКУВАННІ**

Розвиток енергетичного дефіциту і лактат-ацидозу в умовах ішемії мозкової тканини, що зростає до критичних значень, запускає низку патологічних реакцій таких, як глутамат-кальцієвий каскад, оксидантний стрес, що протікають в усіх основних клітинних пулах центральної нервової системи [6]. У результаті цих процесів відбувається позаклітинне вивільнення прозапальних цитокинів, медіаторів запалення, високоактивних вільних радикалів і гострофазних астроцитарних білків, які негативно впливають на міжклітинні структури, клітинні мембрани і, що важливо, на судинну стінку. При цьому відбувається пошкодження базальної судинної мембрани, щільних міжендотеліальних контактів, самої ендотеліальної вистилки церебральних судин — головних структурних елементів гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) з розвитком його дисфункції [2].

Найбільш ранньою та постійною реакцією мозкової тканини на патологічні й біохімічні зміни при гострій церебральній ішемії є розвиток набряку головного мозку, що збільшує об'єм мозку і призводить до підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) [3]. Вже через кілька хвилин після початку ішемії в результаті пошкодження

клітинної мембрани і накопичення води в клітині формується цитотоксичний церебральний набряк. Протягом кількох діб поступовий розвиток дисфункції ГЕБ призводить до вазогенного набряку, що характеризується збільшенням об'єму позаклітинної рідини, переважно в білій речовині [7].

Вивчення протеїнової системи ліквору дозволяє не тільки уточнити характер патологічного процесу, але й оцінити функціональний стан ГЕБ [5]. Індикатором для цих цілей є альбумін. Утворення протеїнів цереброспинальної рідини (ЦСР) — це складний, безперервний процес, що на пряму залежить від функціонування ГЕБ [9]. Патологічний процес, такий як ішемія, завжди супроводжується дисфункцією бар'єра, змінами метаболізму нервової тканини, набряком головного мозку, розвитком ендотеліальної дисфункції (ЕД) та створює нові, додаткові фактори, що впливають на склад протеїнів та їх комплексів у лікворі [1].

Враховуючи той факт, що в патогенезі ішемічного інсульту значну роль відіграють процеси нейронального ушкодження, ЕД та порушення функціонування ГЕБ впливає необхідність включати в комплекс

медикаментозної терапії інсульту такі лікарські препарати, які б могли гальмувати ці процеси. З цих позицій у рамках даного дослідження особливий інтерес становить вивчення впливу ЦДФ-холіну (цитиколін, цитидин-5-дифосфохолін — аналог ендогенного ЦДФ-холіну), що служить донором холіну в процесі синтезу ацетилхоліну та є незамінним метаболітом в біосинтезі фосфоліпідів — основних компонентів клітинних мембран [4, 10].

Основою роботи були матеріали комплексного обстеження 121 хворого із першим в житті інфарктом головного мозку (ІМ). 69 хворих (57 %) були особами чоловічої статі, 52 (43 %) — жіночої. Середній вік хворих —  $64,4 \pm 0,9$  років. Як контрольну групу обстежено 20 осіб (11 чоловіків та 9 жінок, середній вік —  $58,3 \pm 0,7$  років) із ортопедичною патологією без ураження центральної нервової системи, системних захворювань та порушень терморегуляції, яким проводилася перидуральна анестезія.

Залежно від призначеної медикаментозної терапії всі хворі на ІМ були випадковим чином до початку лікування поділені на 2 групи: 1-ша ( $n = 61$ ) — недиференційована терапія + диференційована із призначенням антитромботичних засобів — прямих антикоагулянтів (клексан, фраксипарин) та антиагрегантів (аспірин, клопідогрель); 2-га ( $n = 60$ ) — терапія 1-ї групи + 1000 мг ЦДФ-холіну в/в струменево 2 рази 10 діб, потім перорально по 2 мл 3 рази на добу протягом 20 діб.

Оцінка важкості стану хворих проводилася з урахуванням рівня свідомості, наявності загально мозкової симптоматики та вираженості неврологічного дефіциту за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) і шкалою Глазго. На підставі отриманих результатів усі хворі були поділені на 2 клінічні підгрупи: А ( $n = 79$ ) — хворі в стані середнього ступеня важкості (середній бал за шкалою NIHSS: 1-ша група —  $14,24 \pm 0,29$ , 2-а —  $14,63 \pm 0,38$ ); В ( $n = 42$ ) — хворі в важкому стані (середній бал за шкалою NIHSS: 1-ша група —  $23,65 \pm 0,45$ , 2-га —  $24,17 \pm 0,35$ ).

Люмбальна пункція з вимірюванням лікворного тиску проводилася на 1-шу та 10-ту добу захворювання після офтальмоскопії [8]. Для верифікації діагнозу «Інфаркт головного мозку», визначення розмірів вогнища та наявності мас-ефектів проводили комп'ютерну томографію головного мозку на томографі «Siemens Somatom Emotion 6».

Визначення вмісту альбуміну в сироватці крові проводили фотокалориметричним методом із використанням набору Liquick Cor-ALBUMIN виробництва «Cormay» (Польща). Концентрацію альбуміну в ЦСР визначали імуноферментним методом із використанням тест-системи «Альбумін-ІФА» виробництва ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна).

Максимальна кількість хворих відмічена в стані середнього ступеня важкості (підгрупа А) — 79 (65,3 %) осіб. У важкому стані (підгрупа В) були 42 (34,7 %) хворих.

Порівнюючи ефективність застосованих методів лікування в обох групах, ми виявили, що додаткове призначення розчину ЦДФ-холіну достовірно покращує динаміку регресу чутливих порушень (з 100,0 % в обох групах на початку лікування до 84,6 та 68,3 % у 1-й та 2-й групах відповідно), рухових розладів (з 67,0 % в обох групах до 65,4 та 46,8 % відповідно), центрального парезу під'язикового нерва (з 67 % в обох групах до 53,8 та 48,8 % відповідно).

У динаміці лікування на 10-ту добу захворювання відмічено 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.

Таким чином, проведене комплексне клініко-неврологічне обстеження хворих на ІМ в динаміці захворювання показало більш виражену позитивну динаміку клінічної картини у хворих на ІМ, що отримували додатково ЦДФ-холін.

Враховуючи патогенетичну роль ЕД в механізмах пошкодження ГЕБ, досліджено рівні альбуміну в сироватці крові та ЦСР хворих на ІМ. Згідно з отриманими даними, вже з перших годин розвитку ІМ спостерігається різке зростання рівнів альбуміну в лікворі в обох групах порівняно з контрольними значеннями ( $0,404 \pm 0,32$  та  $0,403 \pm 0,12$  г/л відповідно), що відображає високу інтенсивність перебігу патофізіологічних процесів, які супроводжують церебральну ішемію та пошкодження ГЕБ.

В ці ж строки також відмічено зниження рівнів альбуміну в сироватці крові в обох групах ( $p > 0,05$ ) порівняно з контрольними значеннями ( $29,5 \pm 1,32$  та  $29,6 \pm 1,12$  г/л відповідно). У динаміці лікування відмічена тенденція ( $p > 0,05$ ) до підвищення рівнів альбуміну сироватки крові в хворих обох груп до субнормальних значень.

Інтенсивність ураження структур ГЕБ відображена підвищенням рівнів альбуміну ЦСР в обох групах хворих на ІМ за ступенем важкості до початку лікувальних заходів. При цьому рівні альбуміну чітко підвищувалися із зростанням ступеня важкості хворого. Це має місце як у 1-й, так і в 2-й групі хворих. У динаміці лікування спостерігається загальна тенденція до підвищення рівня альбуміну ліквору в усіх підгрупах хворих 1-ї групи, що досягає рівня достовірності лише в підгрупі В — з  $0,46 \pm 0,05$  г/л до  $0,59 \pm 0,07$  г/л. Разом із цим лікувальні заходи в 2-й групі призвели до достовірного зниження рівнів альбуміну в ЦСР у хворих обох підгруп. Достовірні відмінності в рівнях альбуміну на 10-ту добу ІМ між 1-ю та 2-ю групами відмічені у хворих у важкому стані. Отримані дані можуть свідчити про те, що підвищення проникності ГЕБ, що має місце в усіх хворих на ІМ, перебігає менш інтенсивно та підлягає більшому лікувальному впливу при відносно задовільному та середньоважкому станах хворих.

Встановлено, що у хворих в середньоважкому стані з невеликими за площею ураження вогнищами в гострому періоді ІМ лікворний тиск відповідає контрольним значенням. Вкрай несприятливі для прогнозу захворювання значення ВЧТ зафіксовані в підгрупах В, що більш ніж у 2,5 рази перевищують контрольні показники. В динаміці лікування відмічено зниження ВЧТ практично в усіх підгрупах, але більш наближені до контролю значення отримані в підгрупі А 2-ї групи, що свідчить про ефективність мембраностабілізуючих властивостей ЦДФ-холіну, який сприяє відновленню життєздатності нейронів в зоні *penumbra* та попередженню посилення постішемічних змін в гострому періоді ІМ.

Дослідження показало, що незадовільні показники церебрального перфузійного тиску (ЦПТ) нижче 50 мм рт. ст., коли виникають метаболічні ознаки ішемії та зниження електричної активності мозку, спостерігались у хворих обох груп в підгрупі В, тобто у пацієнтів з великою площею ураження мозкової речовини та високим

ВЧТ. Значно сприятливіша картина була у хворих підгруп А, в яких величина ЦПТ на 1-шу добу захворювання та в динаміці медикаментозної корекції практично не змінювалася та наближена до показників контрольної групи. Відмічено достовірне підвищення величини ЦПТ у хворих 2-ї групи в підгрупі В з  $43,24 \pm 1,01$  мм рт. ст. до  $69,08 \pm 2,13$  мм рт. ст., що доводить позитивний вплив ЦДФ-холіну на стабілізацію структур ГЕБ. Вищенаведені результати показують, що неадекватний ЦПТ — основний фактор негативного прогнозу у хворих із підвищеним ВЧТ у гострому періоді ІМ.

Кореляційний аналіз взаємозв'язків у протеїновій системі ЦСР у хворих на ІМ виявив низку особливостей. Так, відмічено зворотні зв'язки між рівнями альбуміну та сумарним клінічним балом: ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ). Встановлено зворотні кореляційні зв'язки між рівнями альбуміну в сироватці крові та ЦСР ( $r = -0,42$ ;  $p > 0,05$ ). Виявлено прямі достовірні кореляційні зв'язки величини ВЧТ та рівнів альбуміну ( $r = +0,33$ ;  $p < 0,05$ ) в ЦСР у хворих в гострому періоді ІМ, що вказує на пошкодження структур ГЕБ з підвищенням його проникності та розвитком набряку мозку. Встановлено прямі достовірні зв'язки між об'ємом ураженої зони та величиною ВЧТ ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,05$ ), а також значеннями альбумінового коефіцієнту ( $r = +0,31$ ;  $p < 0,05$ ), що вказує на зриви механізмів компенсації транспортних систем ГЕБ, особливо при ішемічних вогнищах великих розмірів. В ході дослідження виявлено зворотний кореляційний зв'язок значень ВЧТ та ЦПТ ( $r = -0,23$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчить про пряму залежність адекватного мозкового кровотоку від функціонування ГЕБ. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок значень ЦПТ та альбумінового 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 важкості стану хворих, лікворно-гіпертензивним синдромом, об'ємом ураженої зони свідчать про їх патогенетичне значення в розвитку та перебігу ІМ.

Проведене дослідження продемонструвало позитивні нейропротекторні, мембраностабілізуючі та протинабрякові ефекти ЦДФ-холіну в гострому періоді ІМ.

На підставі проведеного дослідження можна зробити такі висновки.

Вже на 1-шу добу ІМ характерні функціональні зміни ГЕБ, про що свідчить різке зростання рівнів альбуміну

в ЦСР та напряму корелює зі ступенем важкості стану хворих.

Виявлено прямі достовірні кореляційні зв'язки величини ВЧТ, ЦПТ та рівнів альбуміну в лікворі у хворих в гострому періоді ІМ, що вказує на пошкодження структур ГЕБ з підвищенням його проникності та розвитком набряку мозку.

При порівнянні ефективності застосованих методів лікування виявлено, що додаткове призначення ЦДФ-холіну призводить до достовірного регресу неврологічного дефіциту, більш значущій динаміці показника проникності ГЕБ — альбуміну, що свідчить про корекцію ЕД у хворих в гострому періоді ІМ та дозволяє стверджувати про наявність ендотеліопротекторного ефекту у даного препарату.

#### Список літератури

1. Волошин, П. В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя. — Харьков : Тарбут Лаам, 2007. — 136 с.
2. Гавриш, Ф. С. Морфология дисфункции сосудистого эндотелия при хроническом стрессе и атерогенез // Укр. кардіологічний журнал. — 2005. — № 1. — С. 91—95.
3. 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.
4. Курсов, С. В. Выбор терапии для оптимизации микроциркуляторных процессов в ЦНС в острой стадии поврежденных головного мозга / С. В. Курсов, В. Г. Редькин // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 254. — 12—14.
5. Майзелис, М. Я. Современные представления о гематоэнцефалическом барьере: нейрофизиологические и нейрохимические аспекты // Журн. высш. нервн. деятельн. — 1986. — Т. 36 (4). — С. 611—618.
6. Підгірний, Я. М. Церебральна дисфункція як компонент синдрому поліорганної недостатності (її значимість та лікування) // Міжнародний неврологічний журнал. — 2008. — № 1 (17). — С. 22—26.
7. Отечный синдром: современные возможности интенсивной терапии / [Л. В. Усенко, В. И. Слива, Ю. А. Площенко и др.] // Там же. — 2006. — № 2(6). — С. 57—62.
8. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force / [F. Deisenhammer, A. Bartos, N. E. Gilhus et al.] // Там же. — 2007. — № 6 (16). — С. 94—110.
9. Ganrot, K. Measurement of IgG and albumin content of cerebrospinal fluid, and its interpretation / K. Ganrot, C. B. Laureil // Clinical Chemistry. — 2006. — V. 20. — P. 571—573.
10. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport / [O. Hurtado, M. A. Moro, A. Cardenas et al.] // Neurobiol. Dis. — 2005. — V. 18. — P. 336—345.

Надійшла до редакції 25.08.2009 р.

*В. С. Лычко, В. А. Малахов*

#### **Дисфункция гематоэнцефалического барьера при острой церебральной ишемии: пол, возраст, тяжесть заболевания, современные возможности в лечении**

*Харьковская медицинская академия  
последипломного образования (г. Харьков)*

Изучены патогенетические механизмы дисфункции гематоэнцефалического барьера при острой церебральной ишемии. В ходе исследования проведена оценка динамики показателя проницаемости барьера — альбумина в цереброспинальной жидкости и крови. Показан позитивный эндотелиопротекторный эффект ЦДФ-холина, который выражался в регрессе уровней альбумина в цереброспинальной жидкости.

*V. S. Lychko, V. A. Malakhov*

#### **Dysfunction of the blood-brain barrier at the acute cerebral ischemia: the sex, age, weight of disease, modern possibilities in treatment**

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education  
(Kharkiv)*

Pathogenetic mechanisms of the blood-brain barrier dysfunction at acute cerebral ischemia are studied. During research the estimation of the indicator's dynamics of permeability of a barrier — albumin in a cerebral spinal fluid and blood is spent. CDP-cholin's positive protect effect to endothelium which was expressed in recourse of levels albumin in a cerebral spinal fluid is shown.