УДК 616-054.621.2-017.6

В. С. Личко
Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ДИСФУНКЦІЇ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРУ І ЛІКВОРНО-ГІПЕРТЕНЗИВНОГО СИНДРОМУ ПРИ ГОСТРІЙ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ

Вивчалися патогенетичні механізми формування лікворно-гіпертензивного синдрому і дисфункції гематоенцефалічного бар'єру в гострому періоді інфаркту головного мозку. Досліджено динаміку змін внутрішньочерепного і церебрального перфузійного тиску залежно від локалізації, об'єму ураженої зони, ступеня тяжкості захворювання та альбумінового коефіцієнта.

Ключові слова: ***лікворно-гіпертензивний синдром, гематоенцефалічний бар'єр, цереброспінальна рідина.***

Формування найнебезпечнішого ускладнення гострої церебральної недостатності — набряку мозку відбувається поетапно. Через кілька хвилин після початку ішемії в результаті пошкодження клітинної мембрани і накопичення води в клітині формується цитотоксичний церебральний набряк. Він зумовлений запуском процесів ексайтотоксичності, порушенням активного транспорту іонів натрію через мембрани клітин, внаслідок чого Na^+ вільно входить у них й утримує воду [6].

Протягом кількох діб поступове порушення функцій гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) призводить до вазогенного набряку, що характеризується збільшенням об'єму позаклітинної рідини, переважно в білій речовині, в результаті підвищення проникності капілярів за рахунок: а) метаболічних порушень транспортних систем ендотеліоцитів церебральних судин; б) структурних ушкоджень ендотелію капілярів, що приводять до розривів щільних міжендотеліальних контактів та самих клітин, зростання швидкості піноцитозу [2, 7, 9].

Лікворно-гіпертензивний синдром (ЛГС) є найбільш універсальною реакцією мозкової тканини при гострих церебральних ішеміях, що обумовлена її гістоструктурою і специфікою фізіологічних функцій. Він погіршує стан хворих за рахунок процесів, що відбуваються в двох напрямках. З одного боку, ЛГС спричиняє подальше погіршення кровотоку, збільшуючи тиск на судини, що призводить до їх переповнення та геморагічної трансформації. З іншого боку — спричиняє збільшення маси мозку, дислокацію та вклинення його структур (максимум його приходиться на 6—10 добу захворювання). Вираженість набряку головного мозку напряму залежить від розмірів вогнища ішемії, тому він максимальний при масивних атеротромботичних і кардіоемболічних інфарктах та практично відсутній при лакунарних ішеміях [3, 11].

Внутрішньочерепний тиск (ВЧТ) є результатом взаємодії трьох внутрішньочерепних об'ємів: речовини мозку (80—85 % від загального внутрішньочерепного об'єму), цереброспінальної рідини (ЦСР) (7—10 %) та об'єму крові (5—8 %) в середині жорсткої черепної коробки. Підвищення або зниження ВЧТ є результатом коливання одного з внутрішньочерепних об'ємів (гіпотеза Монро — Келі). Більшість науковців вважають критичним рівень ВЧТ близько 20—25 мм рт. ст. [10].

Із збільшенням об'єму мозку внаслідок набряку відбувається фазне спрацьовування компенсаторних механізмів, спрямованих на підтримку оптимального ВЧТ і, відповідно, мозкового кровотоку. У фазі компенсації з поступовим підвищенням об'єму мозку спостерігається незначне коливання ВЧТ за рахунок інтенсифікації циркуляції й абсорбції ЦСР [6]. З подальшим підвищенням тиску відбувається здавлення тонкостінних вен, що призводить до зменшення об'єму венозної крові в мозку. При виснаженні вказаних механізмів настає фаза субкомпенсації, що характеризується значним підйомом ВЧТ і оклюзією шляхів ліквороводтоку. Абсорбція ліквору збережена. У фазі декомпенсації невелике збільшення об'єму мозку спричиняє виражене підвищення тиску. Здавлення синусів твердої мозкової оболонки і підвищення венозного тиску призводять до зупинення абсорбції ЦСР. У фазі декомпенсації внаслідок компресії артеріальних судин виникає ішемія мозкової тканини [5].

Залежно від рівня ВЧТ виділяють такі ступені внутрішньочерепної гіпертензії:

- ВЧТ помірно підвищений — від 15 до 20 мм рт. ст.;
- ВЧТ підвищений — від 20 до 40 мм рт. ст.;
- ВЧТ значно підвищений — понад 40 мм рт. ст.

Внутрішньочерепна гіпертензія перешкоджає адекватному кровотоку, знижуючи церебральний перфузійний тиск (ЦПТ), що становить собою різницю між середнім системним артеріальним тиском ($АТ_{ср}$) та ВЧТ:

$$ЦПТ = АТ_{ср} - ВЧТ$$

Для збереження саморегуляції мозкового кровотоку необхідно, щоб ЦПТ не знижувався нижче 40 мм рт. ст. В нормі він складає 80—85 мм рт. ст. Зниження ЦПТ поглиблює ішемію та набряк головного мозку. Всі ці процеси перебігають на тлі структурно-функціональних змін ГЕБ.

Вивчення протеїнової системи ліквору дозволяє не тільки уточнити характер патологічного процесу, але й оцінити функціональний стан ГЕБ. Індикатором для цих цілей є альбумін [1]. Визначення альбуміну проводиться у зв'язку з тим, що він, будучи білком крові, не синтезується місцево і тому може бути «маркером» імуноглобулінів, що проникли з системного кровотоку внаслідок порушеної проникності ГЕБ. Одночасне визначення альбуміну в сироватці крові та у ЦСР дозволяє вичислити альбуміновий коефіцієнт (Q_{alb}) [8]:

$$Q_{alb} = \frac{\text{альбумін ЦСР}}{\text{альбумін сироватки крові}} \times 1000$$

Вважається, що при інтактному ГЕБ Q_{alb} менше 9, при його помірному пошкодженні — 9—14, при тяжкому — 14—30, повному ураженні ГЕБ — 30—100.

Метою дослідження було вивчення особливостей змін внутрішньочерепного тиску і церебрального перфузійного тиску у хворих у гострому періоді інфаркту головного мозку (ІМ) в залежності від клінічної картини захворювання, ступеня ушкодження ГЕБ і проведеної терапії. З цих позицій у рамках цього дослідження особливий інтерес становить вивчення впливу ЦДФ-холіну, що має мембраностабілізуючий, ендотеліотропний,

© Личко В. С., 2009

протинабряковий ефекти на механізми патогенезу гострої церебральної ішемії [4, 5].

Основою роботи були матеріали комплексного обстеження 121 хворого із першим в житті ІМ. 69 хворих (57 %) були особами чоловічої статі, 52 (43 %) — жіночої. Середній вік обстежених хворих склав 64,4 ± 0,9 років. Як контрольну групу обстежено 20 осіб (11 чоловіків та 9 жінок, середній вік — 58,3 ± 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.

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

Оцінка тяжкості стану хворих проводилася з урахуванням рівня свідомості, наявності загальномозкової симптоматики та вираженості неврологічного дефіциту за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) і шкалою Глазго. На підставі цього всі хворі були поділені на 2 клінічні підгрупи: *А* (*n* = 79) — хворі в стані середнього ступеня тяжкості (середній бал за шкалою NIHSS: 1-ша група — 11,24 ± 0,29, 2-га — 11,63 ± 0,38); *В* (*n* = 42) — хворі в тяжкому стані (середній бал за шкалою NIHSS: 1-ша група — 23,65 ± 0,45, 2-га — 24,17 ± 0,35).

Неврологічне обстеження хворих включало збір скарг, анамнестичних даних про попередні захворювання, перебіг цього захворювання, фактори ризику, супутню патологію, лікарські препарати, що приймалися раніше; збирання даних соматичного та неврологічного статусів із описом окремих симптомів і синдромів.

Параклінічні методи обстеження включали лабораторно-біохімічні методи (клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, ліпідний спектр крові, коагулограма), інструментальні методи (ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітини, офтальмоскопія, люмбальна пункція з вимірюванням ліквороного тиску на 1-шу та 10-ту добу). Визначення рівнів альбуміну в ЦСР проводили імуноферментним методом із використанням тест-системи «Альбумін-ІФА» виробництва ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна), в сироватці крові — фотоколориметричним методом із використанням набору Liquick Cor-ALBUMIN виробництва «Cormay» (Польща).

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». Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з використанням пакету статистичного аналізу «Statistica 8.0 for Windows».

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

Максимальна кількість хворих відмічена в стані середнього ступеня тяжкості (група *А*) — 79 (65,3 %) осіб. У тяжкому стані (група *В*) перебували 42 (34,7 %) хворих. Скарги хворих на ІМ в дебюті захворювання практично були відсутні у більшості осіб.

Згідно з отриманими даними, вже з перших годин розвитку ІМ у хворих спостерігається різке підвищення Q_{alb} в обох групах порівняно з контрольними значеннями (1-ша група — 18,95 ± 0,26; 2-га — 19,03 ± 0,18; контроль — 6,8 ± 0,02), що свідчить про значні функціональні зміни ГЕБ.

У динаміці лікування відмічена тенденція ($P > 0,05$) до ще більшого зростання Q_{alb} у хворих обох груп, але у хворих 2-ї групи на 10-ту добу захворювання спостерігаються значно нижчі показники альбумінового коефіцієнта (20,11 ± 0,21) відносно 1-ї групи (24,59 ± 0,16).

За допомогою КТ головного мозку у 100 % пацієнтів верифіковано ураження середньої мозкової артерії. З них вогнища ішемії в лівому каротидному басейні виявлені в 59 осіб (48,8 %), у правому — в 62 (51,2 %). Приблизно у 30 % пацієнтів ураження локалізувалося в зоні кортикальних гілок та в 30 % випадків були залучені перфоруючі гілки, а в 30 % залучалися й кортикальні, й перфоруючі гілки. Спираючись на дані КТ головного мозку, встановлювали площу пошкодження при ІМ, зону перифокального набряку мозкової речовини та наявність мас-ефектів.

Найбільша кількість хворих із вогнищами до 1,5 см в діаметрі виявлена в підгрупах *А* обох груп — по 27 осіб (22,3 %). Вогнища середніх розмірів переважно зафіксовані в підгрупах *В* обох груп — 13 (10,7 %) та 16 (13,2 %) відповідно. Ділянка гілок уражувалася переважно у хворих із тяжким станом в підгрупах *В* також обох груп — 7 (5,8 %) та 5 (4,1 %) осіб відповідно. Отримані дані свідчать про пряму залежність ступеня тяжкості хворих на ІМ від площі ураження мозкової речовини.

Під час проведення люмбальної пункції вимірювали ліквороний тиск в усіх хворих, що брали участь у дослідженні. Отримані дані демонструють те, що у хворих у середньотяжкому стані з невеликими за площею ураження вогнищами в гострому періоді ІМ ліквороний тиск відповідає контрольним значенням (137,29 ± 1,24). Вкрай несприятливі для прогнозу захворювання значення ВЧТ зафіксовані в підгрупі *В* обох груп (306,98 ± 2,47 та 311,23 ± 0,88 відповідно), що більше ніж у 2,3 рази перевищують контрольні показники. В динаміці лікування відмічено зниження ВЧТ практично в усіх групах, але більш наближені до контролю значення отримані у хворих підгрупи *А* групи ЦДФ-холіну (140,55 ± 3,04).

В ході дослідження розраховано величини ЦПТ у хворих в гострому періоді ІМ в залежності від ступеня тяжкості захворювання.

Незадовільні показники ЦПТ (нижче 50 мм рт. ст.), коли виникають метаболічні ознаки ішемії та зниження електричної активності мозку, отримані у хворих підгрупи *В* обох груп (44,27 ± 0,66 і 43,24 ± 1,01 відповідно) на 1-шу добу захворювання, тобто у пацієнтів із великою площею ураження мозкової речовини та високим ВЧТ.

Значно сприятливіша картина — у хворих підгрупи *А* 2-ї групи (75,23 ± 1,42), в яких величина ЦПТ на 1-шу добу захворювання та в динаміці медикаментозної корекції практично не змінюється та наближена до показників контрольної групи (78,8 ± 0,12).

Кореляційний аналіз взаємозв'язків досліджених показників цереброспінальної системи хворих на ІМ виявив ряд особливостей. Встановлено прямі достовірні зв'язки між об'ємом ураженої зони та величиною ВЧТ ($r = +0,27$; $p < 0,05$), а також значеннями альбумінового коефіцієнта ($r = +0,84$; $p < 0,05$), що вказує на зриви механізмів компенсації транспортних систем ГЕБ, особливо при ішемічних вогнищах великих розмірів. У ході дослідження виявлено зворотний кореляційний зв'язок значень ВЧТ та ЦПТ ($r = -0,23$; $p < 0,05$), що свідчить про пряму залежність адекватного мозкового кровотоку від функціонування ГЕБ. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок значень ЦПТ та альбумінового коефіцієнта ($r = -0,41$; $p < 0,05$), що також вказує на значні структурно-функціональні зміни ГЕБ, які супроводжують перебіг ІМ.

Під час дослідження функціонального стану ГЕБ у хворих на ІМ встановлено пряму залежність альбумінового коефіцієнта, ВЧТ і ЦПТ від тяжкості захворювання та об'єму ураженої зони. Виявлено, що вже на 1-шу добу захворювання є характерними функціональні зміни ГЕБ, про що свідчить різке зростання досліджених показників та напряму корелює зі ступенем тяжкості хворих. Дана робота продемонструвала позитивні нейропротекторні, мембраностабілізуючі та протинабрякові ефекти ЦДФ-холіну в гострому періоді ІМ.

Проведене дослідження є перспективним, тому що поглиблює сучасні уявлення про ЛГС при гострих церебральних катастрофах та доводить необхідність контролю за основними показниками внутрішньочерепного гомеостазу в динаміці лікування.

Список літератури

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Длительная терапия ЦДФ-холином способствует функциональному восстановлению и увеличивает пластичность нейронов после инсульта / O. Murtado, A. Cardenas, J. M. Pradillo [et al.] // Там же. — 2009. — № 1 (23). — С. 9—17.
5. Усенко, Л. В. Интенсивная терапия отечного синдрома в клинике реаниматологии, нейрохирургии и травматологии: методические рекомендации / Л. В. Усенко. — Днепропетровск, 2006. — 46 с.
6. 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.
7. Cerebrospinal fluid / P. Adam, L. Taborsky, O. Sobek [et al.] // Advances in Clinical Chemistry. — 2007. — V. 36. — P. 1—62.
8. 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.
9. 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.
10. Lamers, K. Cerebrospinal fluid diagnostics: biochemical and clinical aspects / K. Lamers, R. A. Wevers // Klinicka Biochemie a Metabolismus. — 2005. — V. 3. — P. 63—75.
11. 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.

Надійшла до редакції 03.11.09 р.

В. С. Лычко

Харьковская медицинская академия последипломного образования (г. Харьков)

Современные возможности медикаментозной коррекции дисфункции гематоэнцефалического барьера и ликворно-гипертензионного синдрома при острой церебральной ишемии

Изучались патогенетические механизмы формирования ликворно-гипертензионного синдрома и дисфункции гематоэнцефалического барьера в остром периоде инфаркта головного мозга. Исследована динамика изменений внутричерепного и церебрального перфузионного давления в зависимости от локализации, объема пораженной зоны, степени тяжести заболевания и альбуминового коэффициента.

Ключевые слова: ликворно-гипертензионный синдром, гематоэнцефалический барьер, цереброспинальная жидкость, альбумин.

V. S. Lychko

The Kharkiv medical Academy of postgraduate Education (Kharkiv)

The liquor hypertensive syndrome in acute cerebral deficiency

Pathogenetic mechanisms of formation a liquor hypertension syndrome and a blood-brain barrier dysfunction at acute stroke were studied. It is investigated dynamics of changes intracranial and cerebral perfusion pressure depending on localization, volume of the amazed zone, diseases severity level and albumine.

Keywords: liquor hypertension syndrome, blood-brain barrier, cerebrospinal fluid, albumine.