

# Особливості церебрального кровопостачання як основа для топічної діагностики та патогенетичної терапії

## Профілактика та корекція лікування ендотеліальної дисфункції як одного з провідних механізмів у розвитку ішемічного інсульту та його ускладнень

О.Є. КОВАЛЕНКО<sup>1,2</sup>, д. мед. н., професор; О.В. ЛИТВИН<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ;

<sup>2</sup>Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ/

### Резюме

**Особенности церебрального кровоснабжения как основа топической диагностики и патогенетической терапии. Профилактика и коррекция лечения эндотелиальной дисфункции как одного из ведущих механизмов в развитии ишемического инсульта и его осложнений**

А.Е. Коваленко, О.В. Литвин

Проблема лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний в настоящее время является одной из наиболее актуальных задач современной клинической медицины, учитывая их распространенность, частоту развития, значительное место в структуре заболеваемости и смертности. Рост частоты данной патологии связан не только с известными факторами риска, но и в значительной мере – с недостаточной эффективностью лечебно-профилактических мер. В статье наряду с существующей ноотропной концепцией терапии цереброваскулярной патологии обосновывается применение средств, направленных на сохранение и восстановление функциональной активности эндотелия, в частности незаменимой аминокислоты L-аргинина, которая является в организме субстратом для синтеза NO. Применение в составе комплексной терапии препарата Тивортин в виде 4,2% раствора служит средством лечения и профилактики атеросклероза и является важнейшим звеном профилактики и лечения цереброваскулярной патологии.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, эндотелий сосудов, оксид азота, Тивортин

### Summary

**Specifics of Cerebral Blood Flow as the Basis for Topical Diagnostics and Pathogenetic Therapy. Prevention and Correction of the Treatment of Endothelial Dysfunction as one of the Leading Mechanisms in the Development of Ischemic Stroke and its Complications**

A.E. Kovalenko, O.V. Lytvyn

The treatment and prevention of cerebrovascular diseases is now one of the most urgent problems of clinical medicine, given their prevalence, frequency rate, as well as their meaningful place in the structure of morbidity and mortality. Increased incidence of these diseases is associated not only with well-known risk factors, but also, to a large extent, with inefficient health care and preventive interventions. The article, along with the existing concept of nootropic therapy for cerebrovascular diseases, justified the use of medications to preserve and restore the functional activity of the endothelium, specifically the essential amino acid L-arginine, which is the substrate for the synthesis of NO in human organism. Application of the Tivortin as 4.2% solution in the combined therapy has been shown as an efficient method of treatment and prevention of atherosclerosis, and should be regarded also as an important part of prevention and treatment of cerebrovascular disease.

**Key words:** cerebrovascular disease, vascular endothelium, nitric oxide, Tivortin

Неврологічні захворювання на теперішній час належать до найбільш поширених захворювань в Україні, розповсюдженість яких за останні роки значно зросла. Серед них перше місце посідають цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ). Проблема ЦВЗ є однією з актуальних проблем сучасної клінічної медицини у зв'язку зі значною частотою їх розвитку, великим відсотком інвалідизації та смертності.

За останні 10 років кількість хворих на ЦВЗ в нашій країні зросла вдвічі та перевищила 8200 осіб на 100 тисяч населення, що пояснюється зростанням кількості як хронічних повільно прогресуючих форм ЦВЗ, так і інсультів. В Україні сьогодні 3 млн осіб хворіють на ЦВЗ різного ступеня тяжкості. Найтяжчою формою є мозкові інсульти, яких в Україні реєструється близько 110–130 тисяч випадків щорічно [1].

Зростання поширеності цереброваскулярної патології (ЦВП) пов'язане не тільки з відомими факторами ризику (негативні технопатогенні впливи, шкідливі звички, стреси, гіподинамія, нераціональне харчування), але й з недостатньою ефективністю лікувально-профілактичних заходів. На сьогодні у лікуванні церебральних ішемічних уражень велике значення заслужено приділяється ноотропній концепції [5], проте недостатня ефективність існуючих нейропротекторів спонукає дослідників до пошуку нових патогенетичних засобів терапії даної патології. При цьому провідні дослідники зазначають, що недостатню ефективність існуючих нейропротекторних препаратів можна пояснити тим, що, концентруючи увагу лише на захисті нейронів, не приділяється достатньої уваги проблемі ураження мікроциркуляторного русла, зокрема ураження ендотеліоцитів [4].

# ТІВОРТІН® Незамінний донатор оксиду азоту



- сповільнює прогресування хронічної цереброваскулярної патології;
- профілактика повторних порушень мозкового кровотоку;
- рання реабілітація після перенесеного ГПМК;
- кардіопротективна дія: підвищує толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги.\*

\* Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспармат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження//Український медичний часопис.-2009.-5.

## Форма випуску:

4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій  
L-аргініну аспармат (1г/5мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарський препарат Тівортін® та Тівортін® аспармат. Тівортін® р-н. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспармат. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспармат 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспармінової – 0,43 г). Покази до застосування. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричнена гіперамоніємією. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плоду і прееклампсія, метаболічний алкалоз, гіпокаліємія та астенічні стани. Протипоказання. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). Спосіб застосування та дози. Тівортін® Розчин для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії – 7-10 днів. Тівортін® аспармат. Розчин для перорального застосування. Застосовують внутрішньо, приймають під час їси. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпокаліємії і астенічних станах, імунорекції при зниженні функції вищокової залози по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. Побічні реакції. Рідко – відчуття легкого дискомфарту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, флегмі в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України №ІА/9941/01/01 від 18.08.2009 р., № ІА/8954/01/01 від 18.09.2008 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці. Маєти розроблено: ТОВ «Бі-Брайт Медіон».

Фотом: Shutterstock.com/

[www.tivortin.com](http://www.tivortin.com)

**ЮРІЯ·ФАРМ**

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42  
[www.uf.ua](http://www.uf.ua)



Для проведення топічної діагностики, розуміння механізмів формування цереброваскулярних змін, обґрунтування етіопатогенетичної терапії та профілактики слід згадати анатомофізіологічні особливості кровопостачання головного мозку – від рівня магістральних судин до ендотелію мікроциркуляторного русла.

Дві третини всієї кількості крові, що притікає до мозку, доставляється внутрішніми сонними артеріями і одна третина – хребтовими. Перші утворюють каротидну, другі – вертебрально-базиллярну систему кровопостачання мозку. У межах кожної із цих систем розрізняють внутрішньо- і позачерепний відділи. Каротидна система постачає кров'ю передню і середню частини півкуль головного мозку, вертебрально-базиллярна – його задні відділи та стовбур мозку [7, 8, 11].

Каротидний артеріальний басейн починається загальною сонною артерією, що відходить від плечоголового стовбура справа, зліва – від дуги аорти, на рівні верхнього краю щитоподібного хряща поділяється на зовнішню та внутрішню сонні артерії. Внутрішня сонна артерія (ВСА) входить у порожнину черепа через канал сонної артерії і на основі черепа біля зовнішнього кута зорового перехреста поділяється на великі мозкові судини: передню мозкову артерію (*a. cerebri anterior*) і середню мозкову артерію (*a. cerebri media*). Ще до поділу на ці дві судини від кожної внутрішньої сонної артерії на основі мозку відходять очна (*a. ophthalmica*), передня ворсинчаста (*a. chorioidea anterior*) і задня сполучна артерії (*a. communicans posterior*). Обидві передні мозкові артерії з'єднуються поперечним анастомозом – передньо-сполучною артерією (*a. communicans anterior*).

Середня мозкова артерія (СМА) – найбільша гілка системи ВСА. Коркові її гілки кровопостачають всю конвекситальну поверхню півкуль мозку, крім вузької смужки, що забезпечується передньою мозковою артерією, та потиличні долі. Саме її ураження найчастіше призводить до інсульту.

Передня мозкова артерія (ПМА), друга за величиною артерія каротидного басейну, має анастомози з гілками середньої та задньої мозкових артерій.

## Анатомічні особливості вертебрально-базиллярної системи

Вертебрально-базиллярна система включає: хребтові, основну артерії та їх гілки. Хребтова артерія (*a. vertebralis*) є першою і найбільшою гілкою підключичної артерії (*a. subclavia*), яка, в свою чергу, відходить від дуги аорти. Її розгалуження поділяються на два рівні: екстракраніальний та інтракраніальний.

Хребтові артерії, парні, проходять у рухомому каналі, утвореному отворами поперечних відростків шийних хребців від VI до II. Далі огинають I шийний хребець (атланта), проходять через великий отвір потиличної кістки в порожнину черепа і, з'єднуючись з однойменною артерією протилежного боку, утворюють основну артерію.

Від хребтової артерії відходять такі гілки: передня та задня спинномозкові артерії, задня нижня мозочкова артерія, а також гілочки до передхребтових м'язів шиї та спинномозкові гілки.

Основна артерія (*a. basilaris*) прилягає до основної борозни моста. Біля переднього краю моста артерія ділиться на праву та ліву задні мозкові артерії. Від основної артерії відходять такі

гілки: артерія лабірину (йде до внутрішнього вуха); верхня мозочкова артерія; передня нижня мозочкова артерія та гілки до моста. Задні мозкові артерії (*a. cerebri posteriores*) розгалужуються в речовині потиличної частки півкулі головного мозку.

Важливим анатомо-фізіологічним механізмом компенсації мозкового кровопостачання є наявність колатерального кровообігу – анастомозів, які забезпечують перерозподіл крові в критичних умовах як у межах судин одного судинного басейну, так і між судинами суміжних басейнів.

Існує анастомоз між гілками зовнішньої та внутрішньої сонних артерій (через *a. ophthalmica*). Задня сполучна артерія – один із основних шляхів колатерального кровообігу між каротидною та вертебрально-базиллярною системами.

Найпотужнішою системою колатерального забезпечення, що поєднує каротидну та вертебрально-базиллярну судинні системи, є артеріальне коло великого мозку (*circulus arteriosus cerebri*), так зване Білізієве коло, розміщене на основі мозку навколо турецького сідла. Від правої і лівої ВСА відходять відповідно права та ліва задні сполучні артерії. Кожна з них з'єднується з відповідною задньою артерією мозку. Права та ліва передні артерії мозку анастомозують між собою за допомогою передньої сполучної артерії. Від утвореного таким чином артеріального кола великого мозку відходить багато бічних гілочок, які забезпечують кров'ю навколишні структури мозку. Це судинне кільце забезпечує кровопостачання мозку при порушеннях току крові по одній із основних артерій (внутрішній сонній або хребтовій), які живлять мозок.

Найбільші гілки хребтової артерії анастомозують з гілками зовнішньої сонної та підключичної артерій. На вентральній поверхні довгастого мозку розташоване бульбарне артеріальне кільце (кільце Захарченка), яке забезпечує колатеральне кровопостачання стовбура мозку, сформоване безпосередньо хребтовими артеріями (медіальними стінками) та їх гілками (передня спинномозкова артерія) перед злиттям у базиллярну артерію.

На всьому протязі хребтову артерію супроводжують вени. На рівні атланта вони сумісно з підпотиличними венами утворюють своєрідний венозний чохол – атланта-окципітальний синус, який відіграє важливу роль у регуляції черепно-мозкового кровопостачання.

Компенсований кровообіг означає адекватність притоку артеріальної та відтоку венозної крові. Особливостями венозного кровопостачання голови є локалізація венозних сплетінь навколо артерій, що свідчить про вплив пульсових коливань артеріальної сітки на проходимость венозних анастомозів і дозволяє припустити, що ці зони є артеріовенозними комплексами. В цих місцях знаходиться велика кількість елементів нервово-рецепторного апарату, особливо в сплетіннях основи черепа, що, вірогідно, є складовою рефлекторної регуляції мозкового кровообігу. Все це дозволяє вважати венозне русло голови та шиї однією функціональною системою з високим взаємозв'язком між різноманітними шляхами відтоку венозної крові з порожнини черепа та його покривів [7, 11].

## Фізіологічні особливості мозкового кровопостачання

Середня швидкість мозкового кровотоку – близько 750 мл/хв, що становить 13% загального серцевого викиду. У фізіологічних

умовах за 1 хвилину кожні 100 г тканини головного мозку отримують 55–58 мл крові та споживають 3–5 мл кисню. Швидкість кровотоку в сірій речовині значно вища, ніж у білій: 80/100 г та 15–25 мл/100 г за 1 хвилину відповідно.

Церебральний кровотік характеризується цілісністю і гармонійністю, незважаючи на той факт, що кровопостачання мозку відбувається з двох судинних басейнів. Вертебрально-базиллярна система щільно пов'язана з каротидним басейном завдяки анастомозам між задніми мозковими та внутрішніми сонними артеріями у вигляді задніх з'єднувальних артерій (*a. communicans posteriores*).

Однією з найважливіших особливостей мозкового кровотоку є його ауторегуляція, яка забезпечується комплексом міогенного, метаболічного і неврогенного механізмів.

Міогенний механізм ауторегуляції мозкового кровообігу полягає у здатності підтримувати постійний об'єм мозкового кровотоку в умовах змін перфузійного тиску, головним чином, за рахунок коливань артеріального тиску (АТ). При підвищенні АТ резистивні судини звужуються і обмежують приплив крові до мозку, а при його зниженні – розширюються і збільшують приплив крові до мозку, в результаті чого мозкова перфузія залишається незмінною при коливанні системного АТ.

Метаболічний механізм регуляції мозкової гемодинаміки у вигляді посилення локального мозкового кровотоку є наслідком підвищення концентрації у нейронах кінцевих продуктів метаболізму. Найбільш вивченою є реакція тону мозкових судин на зміну напруги  $\text{CO}_2$  в артеріальній крові.  $\text{CO}_2$  є найбільш сильним церебральним вазодилатором. При зміні парціального тиску  $\text{CO}_2$  з 20 до 80 мм рт.ст. мозковий кровотік збільшується з 50 до 200% від нормального значення. При підвищенні енерговитрат у тканинах накопичуються метаболіти ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}^+$ , аденозин, молочна кислота тощо) і знижується вміст  $\text{O}_2$ . Ці метаболічні зміни є потужним судинорозширюючим фактором (метаболічна вазодилатація). Регуляція місцевої гемодинаміки у даному випадку здійснюється за механізмом негативного зворотного зв'язку: накопичення метаболітів і дефіцит  $\text{O}_2$  призводять до підвищення кровотоку, в результаті разом з кров'ю видаляється надлишок метаболітів і збільшується надходження необхідної кількості  $\text{O}_2$ .

Нейрогенний механізм підтримки системи ауторегуляції ще не до кінця вивчений, проте вважається, що він забезпечується переважно судинноруховим центром мозкового стовбура та судинними нервами [7, 8, 11].

Величезне значення в забезпеченні мозку поживними речовинами та виведенні відпрацьованих матеріалів має стан мікроциркуляції. Мікроциркуляція – складна система, що інтегрує діяльність трьох підсистем: гомомікроциркуляторної, лімфоциркуляторної та інтерстиціальної. Основним завданням системи мікроциркуляції в організмі є підтримання динамічної рівноваги об'ємних і масових параметрів рідини та речовин у тканинах – забезпечення гомеостазу внутрішнього середовища [11, 12, 16, 29].

Виходячи з особливостей мікроциркуляторного русла, надзвичайно важливою в забезпеченні гомеостазу є роль ендотелію. За сучасним уявленням ендотелій – це не тільки напівпроникна мембрана, що вистилає внутрішню поверхню судин і забезпечує незмочуваність судини, а й активний ендокринний орган, розсіяний по всіх тканинах [16–18, 24]. Участь ендотелію в регуляції тону судин загальноновизнана. Для всіх магістральних артерій

показана чутливість ендотеліоцитів до швидкості кровотоку, що проявляється у виділенні ними фактора, розслаблюючого гладенькі м'язи судин, і зумовлює збільшення просвіту цих артерій. Таким чином, безперервно відбувається ауторегуляція просвіту артерій відповідно до швидкості плину крові, що і забезпечує стабілізацію тиску в артеріях у фізіологічному діапазоні змін величини кровотоку. Ендотелій судин має здатність синтезувати і виділяти фактори, що викликають розслаблення або скорочення гладеньких м'язів судин у відповідь на різноманітні стимули.

Всі речовини, які синтезуються ендотеліоцитами, за типом дії поділяють на чотири групи.

1. Чинники, що впливають на тонус гладеньких м'язів судин:
  - констриктори: ендотелін; ангіотензин II; тромбоксан  $\text{A}_2$ ;
  - дилатори: оксид азоту (NO); простагліцин ( $\text{PGI}_2$ ); ендотеліальний фактор деполіаризації (EDHF).
2. Чинники гемостазу (протромбогенні, антитромбогенні):
  - протромбогенні: тромбоцитарний фактор росту (PDGF); інгібітор активатора плазміногену, фактор Віллебранда; ангіотензин IV; ендотелін-1;
  - антитромбогенні: оксид азоту (NO); тканинний активатор плазміногену; простагліцин ( $\text{PGI}_2$ ).
3. Чинники, що впливають на ріст і проліферацію:
  - стимулятори: ендотелін-1; ангіотензин II; супероксидні радикали;
  - інгібітори: оксид азоту (NO); простагліцин ( $\text{PGI}_2$ ); С-натрійуретичний пептид.
4. Чинники, що впливають на процес запалення.
  - стимулятори: фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); супероксидні радикали;
  - інгібітори: оксид азоту (NO); С-натрійуретичний пептид.

Визначено, що на секреторну активність ендотелію впливають три головні групи чинників [17, 18, 24]:

- зміна швидкості кровотоку (наприклад, підвищення АТ);
- вміст циркулюючих вазоактивних речовин та/або нейрогормонів (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, брадікінін, аденозин, гістамін та ін.);
- чинники, що виділяються з тромбоцитів при їх активації (серотонін, АДФ, тромбін).

У відповідь на стимуляцію в нормі ендотелій реагує посиленням синтезу речовин, що зумовлює розслаблення гладеньком'язових клітин судинної стінки, насамперед оксиду азоту (NO). Крім того, в певних кровоносних судинах (периферичні вени і магістральні церебральні артерії) нормальний ендотелій схильний до вивільнення судинорозширювальних речовин (супероксиданіон, тромбоксан  $\text{A}$ ) [13, 16–18, 25].

Отже, в регуляції кровообігу оксид азоту посідає надзвичайно важливе місце.

Існують два рівні секреції оксиду азоту:

- базальна секреція – в фізіологічних умовах підтримує тонус судин у стані спокою і забезпечує неадгезивність ендотелію щодо формених елементів крові;
- стимульована секреція – синтез NO посилюється при динамічному напруженні м'язових елементів судин, зниженні вмісту кисню в тканинах у відповідь на викид в кров ацетилхоліну, гістаміну, норадреналіну, брадікініну, АТФ тощо.



Важливим є факт, що синтезовані в ендотелії речовини перебувають у функціональній рівновазі з NO як частина системи зворотного зв'язку, що підтримує тонус судин у нормі. Окрім судинорозширювального фактора (NO), ендотелій виділяє і потужні судинозвужувальні пептиди – ендотеліні. Їх фізіологічна роль до кінця ще не з'ясована [13, 17, 18, 20, 25, 28].

На функціональний стан ендотелію можуть впливати інфекційні, механічні, метаболічні, токсичні, імунотоксичні фактори тощо, що порушують здатність ендотеліальних клітин вивільняти релаксуючі чинники, реагувати адекватним чином навіть на фізіологічні стимулятори; виникає зрив компенсації функції ендотелію – ендотеліальна дисфункція. Ендотеліальна регуляція тонусу кровоносних судин здійснюється завдяки вивільненню ендотеліальними клітинами біологічно активних субстанцій вазодилаторної і вазоконстрикторної дії (оксид азоту, ендотеліальний фактор гіперполяризації [EDHF], простагліцилін, натрійуретичний пептид С-типу і адреномедулін, синтезу в судинній стінці важливого дилатора – брадікініну). Порушення співвідношення продукції ендотелієм дилаторів і констрикторів, про- і антитромбогенних факторів та пов'язана з цим дисрегуляція судинного тонусу і реології крові визначається як дисфункція ендотелію. Крім того, при дії різних пошкоджуючих чинників посилюється продукція вільних кисневих радикалів, які, в свою чергу, чинять негативний вплив на функцію ендотелію [13, 16, 17, 19, 22].

Ендотеліальна дисфункція має багатогранні прояви:

- порушення біодоступності NO (зниження синтезу NO; зменшення на поверхні ендотеліальних клітин кількості рецепторів, зокрема мускаринових, подразнення яких в нормі призводить до утворення NO; посилення деградації NO – руйнування NO настає перш, ніж речовина досягне свого місця дії);
- підвищення вироблення клітинами ендотелію ендотеліну-1 та інших вазоконстрикторних субстанцій.

Отже, при порушенні функції або структури ендотелію різко змінюється спектр біологічно активних речовин, що ним виділяються. Починається секреція ендотелієм агрегантів, коагулянтів, вазоконстрикторів, що ініціює розвиток багатьох патологічних процесів в організмі: атеросклероз, артеріальна гіпертензія, інсульт, інфаркт [17, 22, 26].

При ендотеліальній дисфункції порушується трансмембранний обмін електролітів, змінюються електричний потенціал судинної стінки та її проникність. У клітині збільшується вміст натрію з розвитком внутрішньоклітинного набряку. Вивільнення кальцію з депо змінює активність кальційзалежних ферментів і потенціює окисні процеси в мітохондріях. Підвищення активності кисневих радикалів посилює процеси руйнування ліпідів і неферментативне окиснення глутатіону. Всі ці процеси призводять до порушення захисних властивостей судинної стінки, її антикоагулянтної та протизапальної активності, при цьому порушується регулювання тонусу судинної стінки та адгезії лейкоцитів. Зміни метаболічної активності ендотелію супроводжуються утворенням і вивільненням у просвіт капілярів цитокінів, зокрема інтерлейкінів, компонентів системи комплементу, кисневих радикалів і тромбіну, які стимулюють утворення молекул адгезії як на мембранах нейтрофілів, так і на поверхні ендотелію. Ці молекули забезпечують взаємодію лейкоцитів з ендотелієм навіть без явних пошкоджень їхньої структури [13, 16, 20, 25].

В результаті звуження за рахунок спазму, змін реології крові та порушення структури церебральних артерій, що призводить до недостатнього постачання кисню та поживних речовин до мозкової тканини, розвивається хронічна ішемія головного мозку. Основними факторами розвитку хронічної ішемії мозку є артеріальна гіпертензія та стенотичне ураження магістральних артерій голови, порушення системи гомеостазу. Церебральна ішемія призводить до дії універсального механізму глутамат-кальцієвого каскаду, в подальшому розвивається оксидантний стрес, підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію, активація протеаз, енергетичний дефіцит. Оксидантний стрес, який призводить до гіперпродукції вільних радикалів та деструкції мембран, пов'язаний з активацією фосфоліпазного гідролізу, відіграє важливу роль в патогенетичному механізмі ішемії мозку. Головним фактором, який призводить до ураження мітохондріальних, плазматичних, мікосомальних мембран, є гідроксильний радикал ОН. Підвищення продукції вільних радикалів, арахідонової кислоти є однією з причин спазму судин та зриву механізмів ауторегуляції, а також призводить до післяішемичного набряку за рахунок дезінтеграції нейронів та пошкодження мембранних насосів. При ішемії внаслідок енергодефіциту знижується активність ферментів антиоксидантної системи: супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази. Одночасно зменшується кількість усіх водо- та жиророзчинних антиоксидантів [1, 3, 10, 26, 29, 30].

Дефіцит енергопродукції, що розвивається в умовах ішемії та гіпоксії, порушення роботи іонних насосів, пригнічення процесів білкового синтезу, внутрішньоклітинне накопичення іонів кальцію призводить до включення механізмів як функціонального, так і органічного ураження нейронів та гліальних клітин. Патогенетично значущим є механізм ексайтотоксичності – ураження нервових клітин внаслідок короткочасного, але значимого викиду в синаптичну щілину збуджуючих нейротрансмітерів, в першу чергу – глутамату і аспартату. Сукупність вказаних процесів призводить як до ішемичного некрозу мозкової речовини, так і його відстроченої загибелі [1, 3, 10, 26, 29, 30].

Враховуючи надзвичайно важливу роль ендотелію, зокрема оксиду азоту, у підтриманні гомеостатичних функцій організму, саме збереження цілісності або відновлення фізіологічної його активності є основою ендогенного захисту від формування атеросклеротичного пошкодження судинної стінки, а разом з цим – профілактики цереброваскулярних та серцево-судинних захворювань.

Тому одним із найважливіших напрямів етіопатогенетичної терапії є відновлення або захист ендотелію, зокрема спроможності утворення ним оксиду азоту, функції якого, як зазначалось, є надзвичайно важливими. Виходячи з того, що оксид азоту в організмі людини синтезується з амінокислоти L-аргініну під впливом ферментів NO-синтаз (NOS), саме ця незамінна амінокислота є субстратом для синтезу NO і має бути в організмі в достатній кількості [17, 25, 27].

Встановлено, що застосування L-аргініну чинить позитивний ефект на функцію судинного ендотелію, покращує ендотеліальну вазодилатацію як у пацієнтів з високим ризиком кардіоваскулярних захворювань, так і у здорових людей без чинників ризику. Важливим є факт, що L-аргінін можна застосовувати в комплексній терапії ХСН з метою підвищення толерантності до фізичного

навантаження [17]. Таким чином, завдяки стимуляції синтезу NO L-аргінін може використовуватися для профілактики атеросклерозу, поліпшення властивостей реології крові, як антиагрегантний засіб, що є важливою ланкою профілактики та лікування ЦВГ.

В Україні L-аргінін зареєстровано під торговою назвою Тівортін у вигляді 4,2% розчину для інфузій. Препарат забезпечує організм будівельним матеріалом (субстратом) для синтезу NO.

Крім того, для профілактики і лікування ішемічних уражень головного мозку застосовують немедикаментозні та інші медикаментозні заходи, які спроможні впливати на стан ендотелію і NO.

Немедикаментозні методи:

- дотримання збалансованого режиму праці та відпочинку;
- запобігання гіподинамії, фізична активність (фізичні вправи викликають збільшення продукції NO як у нормотоніків, так і у пацієнтів з артеріальною гіпертензією) [2, 14, 16, 17, 20 та ін.];
- запобігання курінню – доведено порушення вазомоторної активності ендотелію коронарних артерій у курців з тривалим стажем [32];
- дієта з низьким вмістом жиру та солі. Відомо, що харчування з високим вмістом жиру призводить до розвитку артеріальної гіпертензії за рахунок підвищеного утворення вільних радикалів кисню (супероксиданіонів), інактивуючих NO. Високий вміст солі у споживаних продуктах пригнічує дію NO в периферичних резистивних судинах [14].

Медикаментозна терапія включає: донатори оксиду азоту; L-аргінін; препарати що містять нітрати; інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ); діуретики; інгібітори рецепторів ангіотензину II (БРА); антитромбоцитарні препарати; антагоністи кальцію; статини [16, 17, 27, 33, 34].

## Висновки

Таким чином, враховуючи надзвичайно велику роль ендотелію судин, зокрема його похідної речовини – оксиду азоту, у забезпеченні необхідних змін гемодинаміки, підтримання гомеостатичних функцій організму, одним із провідних напрямів профілактики та лікування цереброваскулярної дисфункції поряд із застосуванням ноотропної терапії має бути тактика, спрямована на збереження та відновлення функціональної активності ендотелію – застосування L-аргініну (Тівортину).

Тільки комплексний підхід до лікування із включенням як медикаментозних, так і немедикаментозних засобів, що впливають на систему гемодинаміки, стан мікроциркуляції та безпосередньо стан функціональний ендотелію, дозволить лікарю суттєво підвищити ефективність лікування ЦВГ та профілактичних заходів щодо неї.

## Література

1. Міщенко Т.С. Аналіз епідеміології цереброваскулярних хвороб в Україні // Т.С. Міщенко // Судинні захворювання головного мозку. – 2010. – №3.
2. Камчатнов Л.Р. Дисциркуляторна енцефалопатія // Здоров'я України. – 2006. – №19 (152). – С. 26–27.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 327 с.
4. Young A.R., Ali C., Duretete A., Vivien D. Neuroprotection and stroke: time for a compromise // J. Neurochem. – 2007. – Vol. 103. – P. 1302–1309.
5. Штрыголь С.Ю. Ноотропная концепция: современное состояние, перспективы развития и новые препараты // Здоров'я України. – 2008. – №9 (190). – С.73.
6. Kidwell C.S., Warach S. Acute ischemia cerebrovascular syndrome. Diagnostic criteria // Stroke. – 2003. – Vol. 34 (12). – P. 2995–2998.
7. Верещагин Н.В. Патология вертебрально-базиллярной системы и нарушения мозгового кровообращения. – М.: Медицина, 1980. – 311 с.
8. Черкасов В.Г., Кравчук С.Ю. Анатомія людини / В.Г. Черкасов, С.Ю. Кравчук. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 640 с.: іл.
9. Wakita H., Tomimoto H., Akiguchi I., Matsuo A. Axonal damage and demyelination in the white matter after chronic cerebral hypoperfusion in the rat // Brain Res. – 2002. – Vol. 924 (1). – P. 63–70.
10. Федін А.І. Оксидантний стрес та запровадження антиоксидантів у неврології // Неврологія та психіатрія. – 2005. – №7.
11. Руководство по физиологии. Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы / Под ред. П.Г. Костюка. – Л., 1984.
12. Куприянов В.В. Система микроциркуляции и микроциркуляторное русло // Арх. анат., гистол. и эмбриол. – 1972. – Т. 62, №3. – С. 14.
13. Завгородняя А.Н., Малахов В.А. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии // Укр. мед. часопис. – 2006. – №2 (52). – С. 32–39.
14. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод коррекции / Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Покидышев Д.А., Манухина Е.Б. // Кардиология. – 2001. – №9. – С. 17–21.
15. Боголупова А.Н., Чуканова Е.И. Проблема нейропластичности в неврологии // Міжнар. неврол. журн. – 2010. – №8 (38). – С. 41.
16. Inagami T., Naruse M., Hoover R. Endothelium as an endocrine organ // Annu. Rev. Physiol. – 1995. – Vol. 57. – P. 171–189.
17. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. – Харьков, 2006. – 92 с.
18. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 2, №11. – С. 38–40.
19. Гомазков О.А. Эндотелий – эндокринное дерево // Природа. – 2000. – №5. – С. 38–46.
20. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – №2. – С. 4–15.
21. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балкова Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы – Харьков: Форсинг, 2000. – 432 с.
22. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клин. лабор. диагност. – 2001. – №1. – С. 50–52.
23. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // РМЖ. – 2001. – №9. – С. 88–90.
24. Ignarro L.J., Kadawitz P.J. The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1985. – Vol. 25. – P. 171–191.
25. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Ibid. – 1980. – Vol. 288. – P. 373–376.
26. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease // New Engl. J. Medicine. – 1995. – Vol. 25, №4. – P. 251–253.
27. Chrysant S.G. Possible pathophysiologic mechanisms supporting the superior stroke protection of angiotensin receptor blockers compared to angiotensin-converting enzyme inhibitors: clinical and experimental evidence // J. Human Hypertension. – 2005. – Vol. 19. – P. 923–931.
28. Шляхто Е.В., Беркович О.А., Беляева Л.Б. и др. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе // Междун. неврол. журн. – 2002. – №3. – С. 9–13.
29. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // Clin. Cardiology. – 1997. – Vol. 20. – P. 3–10.
30. Кулінський В.І. Біохімічні аспекти запалення // Біохімія. – 2007. – Т. 72. – С. 733–746.
31. Одинак М.М., Вознюк І.А., Цыган В.Н., Пахомов Е.Ю. Апоптоз в этиологии и патогенезе заболеваний нервной системы // Программированная клеточная гибель. – СПб., 1996. – С. 176–195.
32. Boscoboinik D., Szezyk A., Azzi A. Alpha-tocopherol (vitamin E) regulates vascular smooth muscle cell proliferation and protein kinase C activity // Arch. Biochem. Biophys. – 1991. – Vol. 286. – P. 264–269.
33. Зебрино Д.Д. Курение: не фактор риска, но эндотелиальный стимул поражения сосудов // Medicus Amicus. – 2004. – №6. – С. 13.
34. Арутюнов Г.П. Статины и острый коронарный синдром. Мы на пороге нового стандарта лечения // Сердце. – 2002. – №1. – С. 44–47.
35. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Кваинаприл и эндотелиальная дисфункция. – М., 2001. – 86 с.
36. Трещинская М.А., Глоба М.В., Рябиченко Т.М., Ключникова О.А. Выбор оптимальной ноотропной терапии при хронической цереброваскулярной патологии // Міжнар. неврол. журн. – 2001. – №7 (45). – С. 8