

УДК 616.831-005.1/4-036.11

Н. Р. Сохор
С. І. Шкробот
С. Б. Стоян

ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет
ім. І. Я. Горбачевського»

ЧИННИКИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВМІСТ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Ключові слова: ішемічний інсульт,
прозапальні цитокіни, С-реактив-
ний протеїн.

Резюме. Досліджено вміст ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, СРП та ФНП- α у гострому періоді ішемічного інсульту (ІІ) залежно від віку хворих, тяжкості ІІ та розмірів інфаркту. Виявлено, що в найбільшій мірою вміст усіх визначуваних показників зростає у пацієнтів, старших 60 р., при тяжкому ступені ІІ та великих розмірах інфарктного вогнища (>100 см³). Вміст ІЛ-6, ІЛ-8 та СРП залежав від віку хворого, ступеня тяжкості ІІ та розмірів інфарктного вогнища. Вміст ІЛ-1 β знаходився в тісному зв'язку зі ступенем важкості ІІ. Рівень ІЛ-2 залежав від тяжкості та розмірів ІІ, ФНП- α лише від розміру інфаркту.

Вступ

Важливу роль у пошкодженні мозкової речовини при ІІ відіграють медіатори запалення – цитокіни [7]. Синтезуючись у вогнищі запалення, цитокіни впливають на всі патогенетичні ланки інсульту та практично на всі клітини, які беруть участь у розвитку запальних змін: нейтрофільні гранулоцити, макрофаги, фібробласти, клітини ендотелію та епітелію, а також Т- і В-лімфоцити [8]. Постішемічна запальна відповідь спрямована на видалення некротизованої тканини із зони ІІ, але в той же час вона призводить до збільшення інфарктного вогнища і обтяжує перебіг захворювання.

Результати клінічних досліджень щодо змін цитокінового статусу та прогностичного значення порушення вмісту цитокінів у хворих із гострим ІІ виявилися суперечливими. Так, у роботі Аракелян та співав. не виявлено зв'язку рівня деяких цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-4, ФНП) із перебігом захворювання [3]. В іншому дослідженні також було показано, що рівень медіаторів запалення не залежав від тяжкості клінічного перебігу протягом 12 годин з моменту розвитку ІІ [4]. Результати інших досліджень свідчать про залежність порушень цитокінового статусу від важкості ІІ. Виявлено позитивні кореляційні зв'язки між тяжкістю стану пацієнтів, ступенем неврологічного дефіциту та рівнями ІЛ-1 β і ФНП- α при ІІ [1]. Показано, що погіршення стану хворих з ІІ у перші 48 годин асоціювалося з достовірно вищим рівнем ІЛ-6 та протизапальних цитокінів у сироватці крові та у лікворі [6]. Інші вчені відмічали глибокий дефіцит ІЛ-1 β та ІЛ-6 на фоні підвищення концентрації С-реактивного протеїну (СРП) при ІІ з несприятливим прогнозом захворювання [2]. У публікації,

присвяченій вивченню рівня СРП у пацієнтів з ІІ, виявлено його прогностичну цінність щодо прогресування та наслідків захворювання. Підвищення рівня СРП протягом 24 годин з моменту розвитку інсульту асоціювалося з погіршенням перебігу захворювання та високою ймовірністю повторних судинних подій або високим ризиком фатального наслідку протягом першого року після перенесеного ІІ [5].

Мета дослідження

Вивчити рівень прозапальних цитокінів у гострому періоді ІІ залежно від віку хворих, важкості ІІ та розміру інфарктного вогнища.

Матеріал і методи

Під спостереженням перебувало 134 хворих з ІІ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в інсультному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні. Вік хворих становив від 45 до 72 років (в середньому – (59,4 \pm 4,6) р.): до 60 р. – 72 (53,7 %) та старше 60 р. – 62 (46,3 %) пацієнтів. Частка чоловіків становила 48,5%, жінок — 51,5%. До обстеження ми включали пацієнтів, які надходили в стаціонар у перші 24 години від початку мозкового інфаркту. Критеріями виключення були: наявність повторних ІІ та порушення свідомості глибше за сопор (за шкалою Глазго менше 9-10 балів) та пацієнти з поліорганною недостатністю (серцево-легеневою декомпенсацією, хронічною нирковою патологією). Діагноз мозкового інфаркту верифікували за допомогою спіральної комп'ютерної томографії (КТ) (Astelon 4, Toshiba). Тяжкість стану хворих та ступінь неврологічного

дефіциту оцінювалася за шкалою NIHSS на 1-шу добу інсульту. Відповідно до змін на КТ хворі були розподілені на 3 групи: з малими П - до 10 см^3 , П середніх розмірів – $10-100 \text{ см}^3$ та великими П - $>100 \text{ см}^3$.

Цитокиновий статус оцінювали за вмістом прозапальних інтерлейкінів: ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, СРП та ФНП- α в сироватці крові методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів виробництва ЗАО “Вектор-Бест” (Росія).

Контрольну групу склали 22 практично здорові особи, за віком і статтю репрезентативні щодо хворих основної групи.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакету статистичного аналізу Statistica 8. Визначали наступні показники: середнє значення (М), стандартна помилка (m). Також було проведено кореляційний аналіз. Порівняння вибірок здійснено із застосуванням критерію Стюдента (t) та коефіцієнту кореляції (r).

Обговорення результатів дослідження

Геодинамічний ішемічний інсульт (ГДІ) був діагностований у 40 (29,9 %) обстежуваних пацієнтів, атеротромботичний (АТІ) – у 30 (22,4 %), кардіоемболічний (КЕІ) – у 36 (26,9 %) та лакунарний (ЛІ) – у 28 (20,9 %) хворих. П в каротидному басейні спостерігався – у 104 (77,6 %) та у вертебробазиллярному – у 30 (22,4 %) пацієнтів. За даними КТ інсульти малих розмірів (до 10 см^3) на КТ відмічалися у 42 (31,2 %) хворих. П від 10 до 100 см^3 виявлявся у 69 (51,5%) пацієнтів: середній розмір інфаркту - $(45,2 \pm 9,2) \text{ см}^3$. Хворих з великим інфарктом мозку було 23 (17,2 %): середній розмір вогнища становив $(124 \pm 10,1) \text{ см}^3$. П малого та середнього розмірів виявлялися як у каротидному, так і вертебробазиллярному басейнах, великого – лише у каротидному басейні. Розміри інфаркту у хворих з підтипами П представлені в табл. 1.

Як видно з таблиці 1, малі розміри інфаркту спостерігалися у всіх хворих з ЛІ, у 30,0 % хворих з ГДІ, у 25,6 % пацієнтів з КЕІ та не виявлені при АТІ. Середній розмір П майже з однаковою частотою зустрічався при трьох підтипах інсульту: ГДІ, АТІ та ЛІ. У хворих з АТІ та КЕІ вірогідно ($p < 0,05$) частіше, ніж при ГДІ діагностовано інфаркти розміром $>100 \text{ см}^3$.

Відповідно до шкали NIHSS при поступленні легкий П виявляли у 51 (38,1 %) хворих, середньо тяжкий - у 56 (41,8 %) та важкий – 27 (20,1 %).

При аналізі вмісту прозапальних цитокинів у хворих різного віку виявлено вірогідно ($p < 0,05$) вищі значення усіх визначуваних показників по відношенню до осіб контрольної групи (табл. 2). При аналізі змін визначуваних параметрів відмі-

чено, що у пацієнтів старше 60 р. вірогідно ($p < 0,05$) підвищувалися рівні ІЛ-6 та ІЛ-8 у порівнянні з хворими до 60 р. Одночасно в осіб старше 60 р. достовірно ($p < 0,05$) більше зростав рівень СРП – до $(25,9 \pm 1,4)$ мг/л по відношенню до хворих віком 45-60 р. пацієнтів різного віку відмічено підвищення рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-2 та ФНП- α по відношенню до контрольної групи. Проте вірогідної відмінності між значеннями хворих двох вікових груп виявлено не було.

Аналіз рівнів маркерів запалення у хворих з різним ступенем тяжкості П вказував на залежність рівня прозапальних цитокинів ІЛ-6 та ІЛ-1 β від ступеня тяжкості неврологічних порушень (табл. 3). Чим тяжчий ступінь неврологічних порушень, тим вищий рівень прозапальних цитокинів ІЛ-6 та ІЛ-1 β . Відмічено достовірне ($p < 0,5$) зростання рівнів цих медіаторів запалення у пацієнтів з середньо тяжким та тяжким П у порівнянні з хворими з легким неврологічним дефіцитом. Виявлені позитивні кореляційні зв'язки між тяжкістю стану пацієнтів і ступенем неврологічного дефіциту, оціненими за шкалою NIHSS, та рівнем ІЛ-6 ($r = +0,49$; $p < 0,05$). Вміст ІЛ-2 був вірогідно ($p < 0,5$) вищим лише у хворих з тяжким інсультом по відношенню до хворих з легким неврологічним дефіцитом.

Не відмічено достовірної відмінності між рівнем прозапального цитокину ІЛ-8 у хворих з легким та середньо тяжким П. Вірогідно ($p < 0,05$) вищі значення ІЛ-8 діагностовано лише у хворих з тяжким неврологічним дефіцитом - $(53,4 \pm 2,3)$ пг/мл.

Рівень СРП підвищувався пропорційно до ступеня тяжкості П і був найвищим при тяжкому неврологічному дефіциті. Вірогідно ($p < 0,05$) вищі значення СРП спостерігалися, як у пацієнтів з середнім $(25,7 \pm 1,2)$ мг/л, так і з важким $(46,6 \pm 2,2)$ мг/л ступенем важкості П. Вірогідної відмінності між значеннями ФНП- α у хворих з різним ступенем важкості неврологічного дефіциту не було виявлено.

Аналіз показників цитокинового статусу в хворих з різними розмірами ішемічного вогнища показав найменші зміни у хворих з інфарктом до 10 см^3 (табл. 4). Виявлено, що у хворих з П великих розмірів усі визначувані показники були вірогідно ($p < 0,5$) вищими порівняно з аналогічними параметрами у пацієнтів з малими інфарктними вогнищами. При середніх інфарктах мозку достовірно ($p < 0,5$) вищими по відношенню до хворих з малим П виявилися ІЛ-6 та СРП. Вміст усіх інших прозапальних цитокинів підвищувався, проте вірогідної різниці між цією групою хворих та пацієнтами з П до 10 см^3 відмічено не було.

Таблиця 1

Розміри вогнища у хворих з підтипами II

Розмір вогнища	Підтип II							
	ГДІ		АТІ		КЕІ		ЛІ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 10 см ³	12	30,0	-	-	2	5,6	28	100
10-100 см ³	24	60,0	20	66,7	25	69,4	-	-
>100 см ³	4	10,0	10	33,3	9	25,0	-	-

Таблиця 2

Вміст прозапальних цитокінів у хворих з II залежно від віку (M±m)

Показники	Контрольна група (n=22)	Вік хворих	
		До 60 р. (n=72)	Старше 60 р. (n=62)
ІЛ-1β, пг/мл	2,3±0,4	16,8±1,0	18,9±0,9
ІЛ-2, пг/мл	2,8±0,2	14,6±0,8	16,2±1,2
ІЛ-6, пг/мл	2,7±0,3	59,2±1,7	85,5±2,6*
ІЛ-8, пг/мл	3,1±0,4	25,9±1,0	38,5±1,1*
СРП, мг/л	1,4±0,02	15,6±0,8	32,9±1,4*
ФНП- α, пг/мл	2,2±0,1	26,7±1,3	25,5±1,2

Примітка. * - показники вірогідні по відношенню до показників хворих до 60 р.

Таблиця 3

Показники цитокінового статусу у хворих з II залежно від важкості інсульту (M±m)

Показник	Важкість інсульту		
	Легкий (n=51)	Середньої тяжкості (n=56)	Тяжкий (n=27)
ІЛ-1β, пг/мл	14,7±0,7	17,3±1,2*	19,3±0,9*
ІЛ-2, пг/мл	10,2±0,6	12,07±1,1	24,8±1,4*
ІЛ-6, пг/мл	41,6±1,3	63,2±3,1*	107,2±4,2*
ІЛ-8, пг/мл	22,7 ±0,9	22,6 ±1,4	53,4±2,3*
СРП, мг/л	17,5±0,8	25,0±1,2*	40,6±2,2*
ФНП- α, пг/мл	25,6±1,0	26,1±1,3	27,7±1,8

Примітки. * - показники вірогідні по відношенню до значень хворих з легким II

Таблиця 4

Показники цитокінового статусу у хворих з II залежно від розміру II (M±m)

Показники	Розмір вогнища		
	До 10 см ³ (n=44)	10-100 см ³ (n=67)	>100 см ³ (n=23)
ІЛ-1β, пг/мл	17,2±2,4	18,5±2,2	19,1±1,6
ІЛ-2, пг/мл	13,6±1,3	15,1±1,5	16,6±1,1*
ІЛ-6, пг/мл	56,8±3,1	76,1±1,5*	82,7±2,1*
ІЛ-8, пг/мл	29,2±2,4	31,5±3,1	32,8±2,7*
СРП, мг/л	14,0±1,8	32,5±1,3*	34,1±2,1*
ФНП- α, пг/мл	24,0±1,1	27,2±1,4	26,9±1,2*

Примітка. * - показники вірогідні по відношенню до показників хворих з II до 10 см³

Висновки

1. У хворих з II відмічено вірогідне зростання прозапальних цитокінів у порівнянні з групою контролю.

2. Вміст прозапальних цитокінів при гострому II достовірно зростає у пацієнтів, старше 60 р., при важкому неврологічному дефіциті та розмірі інфарктного вогнища >100 см³.

3. Вміст ІЛ-6, ІЛ-8 та СРП залежав від віку хворого, тяжкості II та розмірів інфарктного вог-

нища. Вміст ІЛ-1β знаходився у тісному зв'язку з важкістю неврологічного дефіциту. Рівень ІЛ-2 залежав від тяжкості II та розмірів інфарктного вогнища. Значення ФНП-α вірогідно відрізнялися лише при різних розмірах II.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень будуть спрямовані на вивчення взаємозв'язку між пору-

шенням про- і протизапальних цитокінів та показниками ендотеліальної дисфункції у гострому періоді ІІ.

Література. 1. В.О. Малахов Стрес-реакція імунонейро-ендокринної системи при тяжкому ішемічному інсульті / В.О. Малахов, В.О. Монастирський, О.Р. Сьскін // Новостимедицины и фармации. – 2011. - Неврология (360) (тематический номер). 2. Провоспалительные цитокины в прогнозе ишемического инсульта / [Т.С. Мищенко, Н.Б. Балковая, А.В. Линская, В.В. Соколик] // Газета «Новостимедицины и фармации» Неврология (328). – 2010. С.31-32. 3. Роль цитокинов при ишемическом инсульте / [А.А. Аракелян, А.С. Бояджан, М. Петрек та ін.] // Клини. мед. – 2005. - №10. – С.22-24. 4. Черненко Т.М. Маркеры воспаления и изменение церебрального кровотока у больных с различным клиническим течением ишемического инсульта / Черненко Т.М. // Серце і судини. – 2004. - №2. – С. 39-46. 5. DiNapoli M. Prognostic Influence of Increased of C-Reactive Protein and Fibrinogen Levels in Ischemic Stroke // Stroke. – 2001. –V.32. – P.133-138. 6. Nicoló's Vila Level of Anti-Inflammatory Cytokines and Neurological. Worsening in Acute Ischemic Stroke. / Nicoló's Vila, José Castillo, Antonio Dóvalos // Stroke. – 2000. – 31. – P. 2325-2329. 7. Shaheen E. Lakhani Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches / Shaheen E. Lakhani, Annette Kirchgessner, Magdalena Hofer // Journal of Translational Medicine. - 2009, 7:97 doi:10.1186/1479-5876-7-97. 8. Tuttolomondo A. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke / Tuttolomondo A., DiRaimondo D., diSciaccia R. // Curr Pharm Des. - 2008; 14(33). – P. 3574-3589.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УРОВЕНЬ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Н.Р.Сохор, С.І.Шкробот, С.Б.Стоян

Резюме. Исследовано урівень ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, СРП и ФНП- α в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) в зависимости от возраста больных, тяжести ИИ и размеров инфаркта. Установлено, что в наибольшей степени значения всех показателей возрастает у пациентов, старше 60 лет, при тяжелой степени ИИ и больших размерах инфарктного очага (>100 см³). Урівень ИЛ-6, ИЛ-8 и СРП зависел

от возраста больного, степени тяжести ИИ и размеров инфаркта. Содержание ИЛ-1 β находится в тесной связи со степенью тяжести ИИ. Уровень ИЛ-2 зависел от тяжести размера ИИ, ФНП- α - только от размера инфаркта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, провоспалительные цитокины, С-реактивный протеин.

FACTORS AFFECTING THE CONTENT OF INFLAMMATORY CYTOKINES IN ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

N.R.Sokhor, S.I.Shkrobot, S.B.Stoian

Purpose. To assess the levels of inflammatory cytokines in acute period of ischemic stroke (IS) depending on the patients age, severity of IS and infarction size.

Material and methods. 134 patients from 45 till 72 years with IS were involved in the study. The severity of patients' condition was determined by the NIHSS scale on the 1st day of stroke. According to the changes on CT patients were divided into 3 groups: with small IS – up to 10 cm³, medium size of IS - 10-100 cm³ and large IS - > 100 cm³. Cytokine status was assessed by the content of interleukins: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, CRP and TNF- α .

Results: In the patients older than 60 years, with severe degree of IS and large size of brain infarction (> 100 cm³) the highest levels of inflammatory cytokines, CRP and TNF- α were observed. The content of IL-6, IL-8 and CRP depended on the patient's age, degree of IS severity and size of infarct zone. The level of IL-1 β was in close relation with the degree of IS severity. The content of IL-2 was dependent on the severity and size of IS, and only the level of TNF- α depended on the size of infarction.

Key words: ischemic stroke, inflammatory cytokines, C-reactive protein.

**SHEE “Ternopil State Medical University named after
I.Ya.Horbachevsky” (Ternopil)**

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №1 (43). - P.148-151.

Надійшла до редакції 07.02.2013

Рецензент – проф. В.М.Пащковський

© Н.Р.Сохор, С.І.Шкробот, С.Б.Стоян, 2013