

А.С. Кость, Б.Д.Луцик, Л.Є. Лаповець, М.С. Білобрин

Цитокиновий профіль крові у динаміці гострого періоду ішемічного інсульту

Досліджували динаміку цитокінів у гострому періоді ішемічного інсульту в 39 пацієнтів віком від 46 до 80 років. Показано, що розвиток локального запалення є наслідком дисбалансу в системі регуляції цитокінів і залежить від тяжкості неврологічних порушень, а вираженість запальної реакції залежить від підвищеної активності прозапальних і недостатній продукції протизапальних цитокінів.

Ключові слова: ішемічний інсульт, запальна реакція, цитокіни.

ВСТУП

Головною причиною смертності населення в Україні, як і в усьому світі, залишаються серцеві-судинні захворювання. Гострі порушення мозкового кровообігу є однією з найважливіших медичних і соціальних проблем сьогодення через велику розповсюдженість і високий рівень інвалідизації. Вони спричиняють 27–30 % усіх летальних випадків, з них майже 85 % – ішемічної етіології [2,4].

Проведені протягом останніх років дослідження відкривають новий підхід у розумінні процесів пошкодження тканини мозку на тлі гострої церебральної ішемії, визначають основні механізми трансформації зворотних гемодинамічних, клітинних і молекулярних змін у стійкий вогнищевий морфологічний дефект – інфаркт мозку [1, 7]. Встановлено, що в патогенезі гострого періоду ішемічного інсульту важливу роль відіграють механізми вторинного пошкодження, серед яких найбільш важливе значення має реакція локального запалення та аутоімунної агресії [3, 5]. Ключовою ланкою в ініціації імунної відповіді при ішемічному інсульті є експресія організмом цитокінів, імунорегуляторних про- і протизапальних агентів, які у свою чергу запускають процеси, що призводять до пошкод-

ження мозкової тканини (інфільтрації лейкоцитами вогнища ішемії, активації мікрогліальних клітин, синтази оксиду азоту, циклооксигенази-2), що підтверджується даними експериментальних досліджень [9, 10, 14].

Є відомості, які свідчать про збільшення вмісту прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6 – ІЛ-6, фактор некрозу пухлин- α – ФНП- α) у периферичній крові пацієнтів з ішемічним інсультом [6]. Показано зв'язок між клінічним перебігом захворювання і підвищенням вмісту ІЛ-6, яке визнано авторами чинником раннього неврологічного погіршення незалежно від типу та локалізації ішемічного інсульту [13]. Однак немає даних про зміну продукції цитокінів у динаміці гострого періоду ішемічного інсульту, хоч відомо, що імунний статус організму нормалізується не відразу та не завжди [8, 12].

Метою нашої роботи було вивчення вмісту про- і протизапальних цитокінів у динаміці гострого періоду ішемічного інсульту та їх ролі в розвитку запальної реакції.

МЕТОДИКА

Обстежено 39 пацієнтів, яких поклали в клініку на першу добу з моменту розвитку

інсульту, з них 17 (43,6 %) чоловіків і 22 (54,4 %) жінок. Вік хворих був від 46 до 80 років (у середньому $64,7 \pm 1,66$ років). Клінічний діагноз робили на підставі анамнезу, суб'єктивної й об'єктивної неврологічної симптоматики, а також результатів інструментальних (комп'ютерна томографія головного мозку) та лабораторних методів дослідження відповідно до міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду. Ступінь тяжкості неврологічних порушень оцінювали за допомогою шкали NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [11]. Було виділено 3 групи хворих з різним ступенем тяжкості неврологічних порушень: з легким ступенем було 12 пацієнтів (сумарний клінічний бал $6,08 \pm 0,49$), які ввійшли до I групи, до II групи – 15 пацієнтів з середнім ступенем тяжкості (сумарний клінічний бал $10,07 \pm 0,3$), до III групи – 12 пацієнтів з тяжким ступенем (сумарний клінічний бал $14,33 \pm 0,39$). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку і статі.

Для визначення вмісту цитокінів зразки цільної крові центрифугували при 3000 хв⁻¹ протягом 5 хв, сироватку крові заморожували та зберігали до аналізу при -30°C . Вміст ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10 у сироватці крові визначали на 1-шу, 10-ту і 21-ту добу з моменту розвитку інсульту за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу з використанням тест-систем фірми “Diaclone” (Франція) згідно з інструкціями.

В обстеження не були включені особи з гострими запальними, нейродегенератив-

ними й аутоімунними захворюваннями, а також пацієнти з черепно-мозковою травмою та пухлинним процесом.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6,0 із застосуванням параметричного критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ:

Вивчення цитокінового профілю у хворих у динаміці гострого періоду ішемічного інсульту дало змогу виявити дисбаланс продукції про- і протизапальних цитокінів залежно від тяжкості неврологічних порушень. Вміст цитокінів на 1-шу добу від моменту розвитку ішемічного інсульту був достовірно вищий ($P < 0,05$), ніж у контролі в усіх групах хворих, крім протизапального цитокіну ІЛ-10 у пацієнтів з тяжкими неврологічними порушеннями (табл. 1). У цих пацієнтів вміст ІЛ-10 достовірно знижувався відносно контролю ($P < 0,05$). Це може свідчити, що вираженість запальної реакції при розвитку гострої церебральної ішемії зумовлена підвищенням синтезом активованою мікроглією і клітинами імунної системи прозапальних цитокінів, а також і недостатньою продукцією протизапальних цитокінів.

Показано, що вміст ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α сироватки крові до 10-ї доби достовірно не відрізнявся від контрольних значень ($P > 0,05$) залишався таким до кінця гострого періоду (21-ша доба) захворювання у пацієнтів із неврологічними порушеннями

Таблиця 1. Вміст цитокінів (пг/мл) на 1-шу добу від моменту розвитку ішемічного інсульту ($M \pm m$)

Показник	Контроль	Ступінь тяжкості неврологічних порушень за шкалою NIHSS		
		легкий	середній	тяжкий
Інтерлейкін-1 β	$4,86 \pm 0,9$	$15,35 \pm 1,79^*$	$14,39 \pm 2,37^*$	$16,79 \pm 2,96^*$
Інтерлейкін-6	$5,87 \pm 0,49$	$9,63 \pm 1,4^{**}$	$22,56 \pm 2,66^*$	$37,43 \pm 2,9^*$
Фактор некрозу пухлин α	$4,97 \pm 1,18$	$22,1 \pm 3,19^*$	$19,22 \pm 2,41^*$	$23,57 \pm 3,11^*$
Інтерлейкін-10	$1,56 \pm 0,24$	$11,97 \pm 1,89^*$	$7,03 \pm 0,79^*$	$1,09 \pm 0,11^{**}$

* $P < 0,01$, ** $P < 0,05$ тут і в табл. 2.

Таблиця.2 Динаміка вмісту цитокінів (пг/мл) при ішемічному інсульті (M±m)

Показник	Контроль	Ступінь тяжкості неврологічних порушень за шкалою NIHSS					
		Легкий		середній		тяжкий	
		10-та доба	21-ша доба	10-та доба	21-ша доба	10-та доба	21-ша доба
Інтерлейкін-1β	4,86±0,9	3,38±0,68	3,07±0,7	3,24±0,95	2,62±0,69	7,58±0,8**	3,59±0,86
Інтерлейкін-6	5,87±0,49	5,59±0,96	4,54±0,98	5,66±0,86	4,07±0,84	11,57±1,99**	4,9±1,52
Фактор некрозу пухлин α	4,97±1,18	4,39±0,98	2,72±0,76	3,96±0,96	4,14±1,19	8,96±1,62**	3,42±1,32
Інтерлейкін-10	1,56±0,24	4,94±0,77*	3,65±0,47*	8,14±0,74*	3,87±0,52*	2,43±0,32**	3,05±0,33*

легкого та середнього ступеня тяжкості (табл. 2). А вміст ІЛ-10 у цих пацієнтів був достовірно вищим ($P<0,01$) на 10-ту та 21-шу добу від моменту розвитку інсульту, що свідчить про активацію факторів захисту мозку.

У пацієнтів із тяжкими неврологічними порушеннями вміст прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α) на 10-ту добу від моменту розвитку інсульту був дещо підвищеним порівняно з контролем ($P<0,05$): ІЛ-1β в 1,56 раза, ІЛ-6 в 1,95 раза, ФНП-α в 1,68 раза і достовірно не відрізнявся ($P>0,05$) від контрольних значень на кінець гострого періоду захворювання (21-ша доба). Вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 у цих пацієнтів на 10-ту та 21-шу добу був підвищеним відносно контролю ($P<0,05$), але зниженим на 10-ту добу від моменту розвитку інсульту порівняно із I та II групами пацієнтів ($P<0,05$) в 2,03 і 3,35 раза відповідно. Значною мірою це можна пояснити тим, що у пацієнтів із тяжкими неврологічними порушеннями проходить більш інтенсивне та триваліше вираження локальної запальної реакції на тлі нестачі факторів захисту, що створює умови для прогресування відстроченої загибелі клітин, котрі оточують ділянку первинного некрозу.

Таким чином, розвиток локального запалення в гострому періоді ішемічного інсульту є наслідком дисбалансу в системі регуляції цитокінів і залежить від тяжкості неврологічних порушень, а вираженість запальної реакції – від підвищеної актив-

ності прозапальних цитокінів і недостатньої продукції протизапальних цитокінів.

А.С. Кость, Б.Д.Луцик, Л.Є. Лаповець, М.С. Білобрын

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ В ДИНАМИКЕ ОСТРОГО ПЕРИОДА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Исследовали динамику цитокинов в остром периоде ишемического инсульта у 39 пациентов в возрасте от 46 до 80 лет. Показано, что развитие локального воспаления в этом является следствием дисбаланса в системе регуляции цитокинов и зависит от тяжести неврологических нарушений, а выраженность воспалительной реакции зависит от повышенной активности провоспалительных и недостаточной продукции противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, воспалительная реакция, цитокины.

A.S. Kost, B.D. Lutsyk, L.Ye. Lapovets, M.S. Bilobrin

CYTOKINE PROFILE IN DYNAMICS OF ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

The changes in dynamics of pro- and antiinflammatory cytokines in acute period of ischemic stroke in 39 patients aged from 46 to 80 with ischemic stroke were investigated. It was shown that the local inflammation development in acute period of ischemic stroke is a consequence of disbalance in the system cytokines regulation and depends on the degree of neurologic disturbances. The expression of inflammatory reaction depends on the increased activity of proinflammatory cytokines and the insufficient productivity of antiinflammatory cytokines.

Key words: ischemic stroke, inflammatory reaction, cytokines.

Danylo Galytskyi Lviv National University

Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беридзе М.З., Урушадзе И.Т., Шакарашвили Р.Р. Механизмы отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте // Инсульт. – 2001. – №3. – С. 35–40.
2. Василенко Є., Ярош О., Остапченко Л. Інсульт: сучасні погляди на проблему// Вісн. НАН України. – 2007. – № 5. – С. 29–34.
3. Малахов В.О., Потапов О.О., Личко В.С. Лікворологічні зміни при ішемічному інсульті// Вісн. СумДУ. – 2006. – №8. – С.73–80.
4. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні у 2007 році // Судинні захворювання головного мозку. – 2008. – № 2. – С. 3–7.
5. Скворцова В.И., Шерстнев В.В., Грудень М.А. и др. Роль аутоиммунных механизмов в повреждающем действии ишемии // Инсульт. – 2001. – №1. – С. 46–52.
6. Черенько Т.М. Маркеры воспаления и изменение церебрального кровотока у больных с различным клиническим течением ишемического инсульта // Серце і судини. – 2004. – №2. – С. 39–47.
7. Adams H.P., Adams R.J., Brott T. et al. Guidelines for the early management of patient with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association // Stroke. – 2003. – 34, №4. – P. 1056–1083.
8. Bartko D., Lesicky O., Buc M. Cerebral infarct and the immune respons // Bratisl. Lek. Listy. – 1997. – №98. – P. 321–329.
9. Liu T., Clark R.K., McDonnell P.C. et al. Tumor necrosis factor-alpha expression in ischemic neurons // Stroke. – 1994. – №25. – P. 1481–1488.
10. Liu T., McDonnell P.C., Young P.R. et al. Interleukin-1 beta mRNA expression in ischemic rat cortex // Ibid. – 1993. – №24. – P. 1746–1750.
11. Odderson I.R. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management // Physiol. Med. Rehabil. Clin. N. Am. – 1999. – 10, №4. – P. 787–800.
12. Tan K.T., Lip G.Y., Blann A.D. Post-stroke inflammatory response: effects of stroke evolution and outcome // Curr. Atheroscler. Rep. – 2003. – №5. – P. 245–251.
13. Vila N., Castillo J., Davalos A. et al. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke // Stroke. – 2000. – 31, №10. – P. 2325–2329.
14. Wang X., Yue T.L., Young P.R. et al. Expression of interleukin-6, c-fos, and zif268 mRNAs in rat ischemic cortex // J.Cereb. Blood Flow Metab. – 1995. – №5. – P. 166–171.

Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького
E-mail: And Kost@ukr.net

Матеріал надійшов до редакції 23.06.2009