

ВОСПАЛИТЕЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Е. Котина, Л. Новикова, кандидат медицинских наук
Медицинский институт Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, Саранск
E-mail: kotina-ekaterina@mail.ru

У пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) определяли факторы риска развития атеросклероза, содержание в крови общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеидов низкой плотности, ХС липопротеидов высокой плотности, уровень цитокинов (интерлейкины – ИЛ-1, 6, 8, 10, фактор некроза опухоли- α – ФНО α). Анализировали возможность корреляции указанных параметров друг с другом и с выраженностью клинико-лабораторных признаков, учитывая аналогичные показатели у группы здоровых. В ходе изучения цитокиновой системы была выявлена гиперпродукция провоспалительных (ИЛ1, 6, 8, ФНО α) и противовоспалительных (ИЛ10) цитокинов. Определена прямая корреляция между степенью тяжести ИИ и уровнем ИЛ1 β : чем выше уровень цитокина, тем тяжелее состояние пациентов и хуже прогноз.

Ключевые слова: цитокин, острая сосудистая патология, иммунные и воспалительные реакции.

Цереброваскулярные заболевания остаются одной из острейших медико-социальных проблем, причиняющих огромный экономический ущерб обществу [9]. Особое место среди них занимает церебральный инсульт в связи с высокой летальностью, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов [1, 2, 7]. При ишемическом поражении мозга в области очага инфаркта развивается воспалительная реакция, являющаяся результатом высвобождения в межклеточное пространство про- и противовоспалительных цитокинов, которые стимулируют высвобождение множества других вторичных медиаторов [3].

Целью исследования было определить факторы риска (ФР) развития атеросклероза, уровень цитокинов, липидный состав крови у пациентов с острым ишемическим инсультом (ИИ), проанализировать возможность корреляции этих параметров друг с другом и с выраженностью клинико-лабораторных признаков.

Обследованы 125 больных, в том числе 72 мужчины и 53 женщины в возрасте от 52 до 80 лет с диагнозом острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах. В момент поступления состояние 49 больных было средней степени тяжести, у 76 – тяжелым. С первых суток больные получали комплексную максимально унифицированную терапию. Пациенты были разделены на группы: до 60 лет и старше. Группу сравнения составили здоровые добровольцы, набранные методом случайной выборки.

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях определен спектр наиболее значимых маркеров,

участвующих в запуске и реализации механизмов развития атеросклероза. К ним относят маркеры дислипотеинемии, внутрисосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции [10, 11]. Мы оценивали воспалительно-метаболический статус по содержанию липидов и цитокинов в периферической крови. Иммунологическое обследование проводилось до начала восстановительного лечения и на 20–21-й день стандартной комплексной терапии. Уровень в периферической крови интерлейкинов (ИЛ)-1, 6, 8, 10, фактора некроза опухоли- α (ФНО α) определяли иммуноферментным методом, используя автоматический иммуноферментный анализатор AXSYM, (США), тест-системы и реагенты Sigma (США). У всех пациентов устанавливали содержание в крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) общепринятыми методами для обнаружения дислипидемии и оценки типа нарушений липидного обмена, что необходимо для уточнения прогноза и определения тактики лечения.

Оценивали состояние липидов крови согласно Российским рекомендациям VI пересмотра (2012): норма – ОХС $\leq 4,0$ ммоль/л; ХС ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л; ХС ЛПВП $> 1,0$ ммоль/л (у мужчин) и $> 1,2$ ммоль/л (у женщин); ТГ $< 1,77$ ммоль/л. Уровень ХС ЛПНП рассчитывается по формуле Фридвальда:

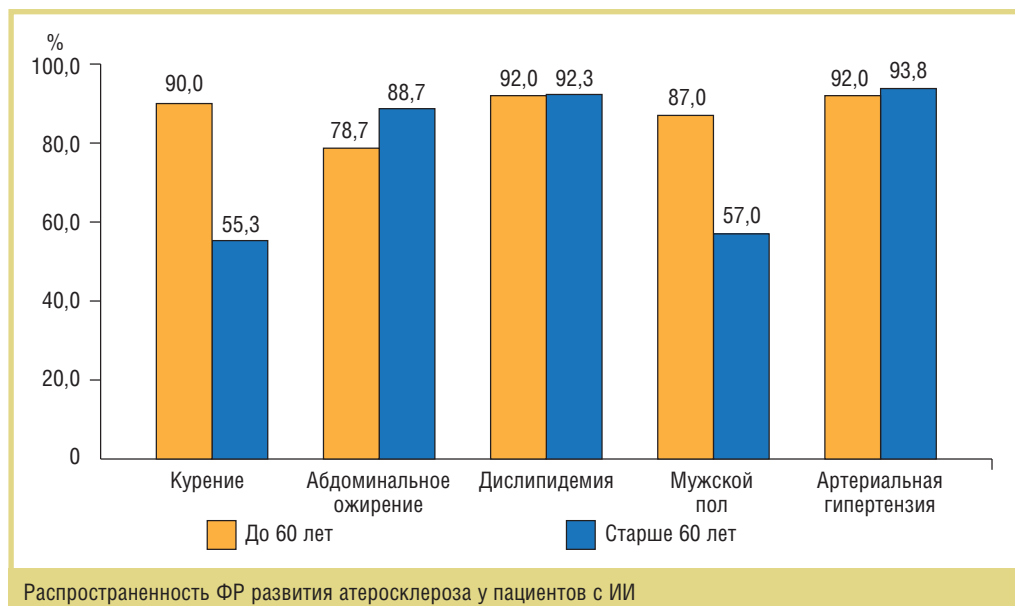
$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2).$$

Для статистической обработки результатов использовали U-критерий Манна–Уитни и угловой критерий Фишера. Учитывали минимальные (min) и максимальные (max) величины показателей. Для обработки данных применяли программу Statistica 8.0.

Сравнение выделенных групп пациентов с помощью критерия Фишера не выявило их достоверных различий по распространенности основных ФР развития атеросклероза (см. рисунок). Липидный спектр у пациентов обеих возрастных групп отличался атерогенностью. При поступлении и обследованных больных до 60 лет уровень ОХС составил в среднем $6,74 \pm 0,37$ ммоль/л ($p < 0,001$), содержание ТГ – $1,78 \pm 0,04$ ммоль/л и не отличалось от такового после стандартной терапии. Уровень ХС ЛПНП был повышен у 78% больных этой группы – $4,5 \pm 0,01$ ммоль/л, что было в 2,5 раза выше, чем в группе сравнения: $1,6 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$). У лиц с ожирением этот показатель был выше на 78%. На фоне стандартной комплексной терапии он не изменялся. Используя тест Манна–Уитни, определили значимое повышение средней концентрации ХС ЛПНП у пациентов до 60 лет: от $3,72 \pm 0,92$ до $4,65 \pm 0,54$ ммоль/л ($z = -2,405$; $p = 0,011$). Уровень ХС ЛПВП составил у всех больных при поступлении в среднем $0,97 \pm 0,06$ ммоль/л, в возрастной группе до 60 лет – до $1,27 \pm 0,17$ ммоль/л, у лиц старше 60 лет – до $0,91 \pm 0,02$ ммоль/л (см. таблицу).

У больных с ОНМК в 1-е сутки уровень провоспалительных цитокинов в циркулирующей крови был выше, чем в группе сравнения: ИЛ1 β – в 13 раз ($p < 0,001$), ИЛ6 – в 5,9 раза ($p < 0,001$), ИЛ8 – в 32 раза ($p < 0,001$), ФНО α – в 10,2 раза ($p < 0,001$). После стандартной терапии через 3 нед содержание медиаторов воспаления имело лишь тенденцию к снижению ($p > 0,05$). При повышении степени тяжести заболевания это снижение было более существенным, но недостоверным ($p > 0,05$), что свидетельствует о продолжающемся воспалительном процессе в сосудистой стенке [6].

Сопоставление клинической картины с уровнем ИЛ1 β выявило прямую корреляцию между степенью тяжести ИИ и уровнем ИЛ1 β : чем выше уровень цитокина, тем тяжелее состояние пациентов и хуже прогноз [5].



Биохимический статус пациентов с ОНМК (M±m)

Показатель	Здоровые	Пациенты с ОНМК (n=125), max; min	
		до 60 лет	старше 60 лет
Уровень, ммоль/л:			
ОХС	3,46±0,04	6,74±0,37 (7,9; 4,8)	6,21±0,27 (7,5; 4,7)
ТГ	1,20±0,08	1,78±0,04 (1,8; 0,9)	1,67±0,08 (1,7; 0,9)
ХС ЛПНП	1,6±0,04	4,50±0,54 (5,1; 3,9)	4,4±0,6 (5,0; 3,8)
ХС ЛПВП	1,18±0,17	1,27±0,17 (1,3; 0,9)	0,91±0,0 (0,95; 0,56)
глюкозы	3,9±0,01	5,6±0,05 (5,9; 4,4)	5,3±0,04 (5,6; 4,4)

Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ10 у больных был выше в 2,5 раза, чем в контроле, и после стандартной терапии его снижения не наблюдалось, что не позволяет считать ИЛ10 критерием благоприятного прогноза ИИ [4].

Таким образом, при острой сосудистой патологии наблюдаются метаболические нарушения, а также системные изменения в регуляторных механизмах, в частности в цитокиновой сети, что может способствовать прогрессированию атеросклероза и атеротромбоза и повышению риска развития повторных сосудистых катастроф [8].

Литература

1. Андрианова Е.Н., Рыбкин А.И., Бусова О.А. и др. Взаимосвязь гемодинамического профиля и функционального состояния сосудистого эндотелия у подростков с высоким нормальным артериальным давлением // Педиатрия. – 2008; 87 (2): 15–8.
2. Бояджян А.С., Аракелова Э.А., Айвазян В.А. и др. Интерлейкины и хемокины при остром ишемическом инсульте, отягощенном и не отягощенном диабетом // Цитокины и воспаление. – 2008; 7 (1): 41–4.

3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга / М.: Медицина, 2001; 328 с.
4. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003; 2 (3): 20–35.
5. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотки крови больных в остром периоде ишемического инсульта // Цитокины и восп. – 2006; 1: 27–30.
6. Кладова Е.А., Соснина А.В., Доронин Б.М. и др. Оценка медиаторов воспаления при ишемическом инсульте // Цитокины и воспаление. – 2011; 10 (4): 136–41.
7. Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Колесникова Т.И. и др. Окислительный стресс у больных с мозговым инсультом // Consilium Medicum (прил. Неврология). – 2010; 2: 14–7.
8. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука. 2001; 423 с.
9. Наркология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 720 с.
10. Никитина В.В., Захарова Н.Б. Диагностическое значение показателей активности внутрисосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с хронической ишемией головного мозга // Цитокины и воспаление. – 2011; 3 (10): 30–4.
11. Постникова Т.А., Доронин Б.М., Песков С.А. Особенности цитокинового спектра сыворотки крови при геморрагическом инсульте // Дни иммунологии в Санкт-Петербурге. – 2011; 13 (4–5): 497–8.

INFLAMMATORY AND METABOLIC PROCESSES IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE

*E. Kotina; L. Novikova, Candidate of Medical Sciences
Medical Institute, N.P. Ogarev Mordovian State University, Saransk*

The risk factors of atherosclerosis, the blood levels of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and cytokines (interleukins (IL) -1, -6, -8, and -10 and tumor necrosis factor-α (TNF-α) were determined in patients with ischemic stroke (IS). The authors analyze whether the above indicators might be correlated with each other and the magnitude of clinical and laboratory parameters, by keeping in mind these parameters in a group of healthy individuals. Examining the cytokine system revealed the hyperproduction of pro-inflammatory (IL-1, IL-6, IL-8, and TNF-α) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines. A direct correlation was found between the severity of IS and the level of IL-1β: the higher the level of a cytokine was, the severer the patient status and the worse the prognosis were.

Key words: cytokine, acute vascular pathology, immune and inflammatory responses.