

УДК 616.831-005.1/4-036.11

*Н.Р. Сохор, С.І. Шкробот, О.Р. Ясній***МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ РІЗНИХ ПІДТИПІВ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

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

Резюме. Досліджено вміст прозапальних цитокінів у 134 хворих на ішемічний інсульт (ІІ) у гострому періоді різних підтипів. Встановлено, що найбільшою мірою рівень інтерлейкінів зростає при атеротромботичному ішемічному інсульті (АІІ), а найменше – при гемодинамічному ІІ. Рівень ІІ-1 β , ІІ-2, ІІ-6 та ІІ-8 у хворих на АІІ був достовірно ($p < 0,05$) вищим, ніж при всіх інших підтипах ІІ. Відмічено достовірно відмінні

значення С-реактивного протеїну (СРП) при різних ІІ. Найнижчий вміст СРП виявлено у хворих на лакунарний ІІ. Рівень ФНП- α достовірно не відрізнявся в осіб з різними підтипами ІІ.

Ключові слова: підтипи ішемічного інсульту, цитокіни, С-реактивний протеїн.

Вступ. Важлива роль у патогенезі ІІ приділяється патобіохімічним змінам, які мають місце у процесах раннього та відтермінованого пошкодження мозкової тканини [3]. Одним з основних етапів організації місцевої запальної реакції та вторинного ушкодження мозкової тканини при ІІ є активація прозапальними цитокінами судинного ендотелію. Прозапальні цитокіни є посередниками міжклітинних взаємодій і підтримують місцеве запалення, активуючи клітини ендотелію та індукуючи експресію молекул адгезії і хемокінів, білків гострої фази та протромботичну активність ендотелію [1]. У результаті цього на поверхні ендотелію активуються молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1). ФНП- α та інтерферон (IFN- γ), секретований Т-клітинами, залучають на поверхню нейронів та астроглиї антигени 1-го і 2-го класів головного комплексу гістосумісності. Особливо потужними регуляторами-індукторами молекул лейкоцитарно-ендотеліальної адгезії (CD11a та CD18) є ІІ-1 β та ФНП- α [10]. Активовані ними ІІ-8 відіграє головну роль на початку міграції лейкоцитів з просвіту судини в зону фокальної ішемії з інфільтрацією ними ушкодженої тканини. Нейтрофіли та моноцити підсилюють деструкцію мозкових клітин своїми токсичними продуктами, фагоцитарною дією та імунними реакціями [9]. Важливими клітинами-мішенями для цитокінів є астроцити, які різко підвищують продукцію гострофазних білків, що діють як інгібітори різних протеїнів та факторів росту. До гострофазних білків 1-го класу належать СРП та фактори комплементу, до 2-го класу – α_2 -макроглобулін та α_1 -антихемотрипсин.

Експериментальними дослідженнями виявлено підвищення концентрації прозапальних цитокінів із розвитком місцевого запалення у вогнищі ішемії. Відмічено, що рівні ІІ-1, ІІ-6, ІІ-8, ФНП залишаються підвищеними протягом кількох днів після розвитку інсульту, що свідчить про інтенсивність запальних реакцій та їх роль у процесах ушкодження тканини мозку [6]. Експериментальні дані були підтверджені рядом клінічних досліджень, що також вказували на збільшення рівня деяких цитокінів у периферичній

крові хворих на ІІ на 1-3-й день захворювання [4]. На момент госпіталізації у 100 % хворих діагностовано підвищення концентрації прозапальних цитокінів: ІІ-1 β і ФНП- α , які є тригерами запальної відповіді, а також ІІ-6 та СРП при зниженні вмісту протизапального цитокіну ІІ-10 [2].

Відмічено, що і в лікворі хворих на ІІ у перші 2-12 годин виявляється дисбаланс про- та протизапальних цитокінів [7]. При цьому в перші 2-5 годин ІІ рівні ІІ-1 β та ФНП- α є нижчими, ніж через 6-12 годин, що свідчить про віддаленість локальних запальних реакцій відносно швидких механізмів глутаматкальцієвого каскаду, які реалізуються в межах "терапевтичного вікна".

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених ролі прозапальних цитокінів у патогенезі ІІ, не з'ясовано їх особливостей у пацієнтів із різними патогенетичними підтипами мозкового інфаркту.

Мета дослідження. Вивчити вміст прозапальних цитокінів у гострому періоді різних підтипів ІІ.

Матеріал і методи . Під спостереженням перебувало 134 хворих на ІІ, серед них 40 (29,9 %) – з гемодинамічним ІІ (ГДІ), 30 (22,4 %) – з атеротромботичним ІІ (АТІ), 36 (26,9 %) – з кардіоемболічним ІІ (КЕІ) та 28 (20,9 %) – з лакунарним ІІ (ЛІ), які перебували на стаціонарному лікуванні в інсультному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні. Вік хворих склав від 45 до 72 років (у середньому (59,4 \pm 4,6 р.). Вік хворих на ГДІ становив (58,1 \pm 3,2) р., на АТІ – (68,5 \pm 2,2) р., на КЕІ – (63,8 \pm 3,7) р. та на ЛІ – (63,1 \pm 3,8) р. До обстеження включено пацієнтів, які надходили до стаціонару в перші 24 години від початку захворювання. У дослідження не включали хворих з повторними ІІ та розладами свідомості глибше за сонор та пацієнтів з поліорганною недостатністю (серцево-легеневою декомпенсацією, хронічною нирковою патологією). Верифікацію інфаркту мозку проводили за допомогою спіральної комп'ютерної томографії (Astelon 4, Toshiba). Тяжкість стану хворих та ступінь неврологічного дефіциту оцінювалася за

шкалою NIHSS на 1-шу добу інсульту. Пацієнтів із легким ІІ було 51 (38,1 %), середнім – 56 (41,8 %) та тяжким – 27 (20,1 %). Легкий ІІ діагностовано у 20 (50,0 %) пацієнтів з ГДІ, 2 (6,7 %) осіб з АТІ, 5 (13,9 %) пацієнтів з КЕІ та 24 (85,7 %) пацієнти з ЛІ. Середньотяжкий інсульт відмічався в 16 (40 %) пацієнтів із ГДІ, 5 (53,3 %) хворих на АТІ, 20 (55,6 %) пацієнтів з КЕІ та 4 (14,3 %) пацієнти із ЛІ. Тяжкий ступінь неврологічного дефіциту виявлено в 4 (10,0 %) хворих на ГДІ, 12 (40,0 %) хворих на АТІ та 11 (30,5 %) хворих на КЕІ. У пацієнтів із ГДІ середній бал за шкалою NIHSS становив (7,1±0,4) бала, АТІ – (12,7±0,9) бала, КЕІ – (8,6±1,2) бала та ЛІ – (6,1±0,7) бала. Серед супутніх захворювань гіпертонічну хворобу (ГХ) виявлено у 18 (45,0 %) осіб із ГДІ, 9 (25,0 %) осіб із КЕІ та 9 (32,1 %) випадків ЛІ. Атеросклероз (АЗ) спостерігався у 5 (12,5 %) пацієнтів із ГДІ, у 4 (13,3 %) осіб із АТІ та в 4 (14,3 %) пацієнтів із ЛІ. Поєднання ГХ з АЗ відмічалось у 14 (35,0 %) випадків ГДІ, у 26 (86,7 %) осіб з АТІ, 21 (58,3 %) особа з КЕІ та в 9 (32,1 %) пацієнтів із ЛІ. ІХС діагностовано в 4 (10,5 %) пацієнтів із ГДІ, у 21 (70,0 %) хворого з АТІ, 24 (66,7 %) та в 11 (39,3 %) осіб з ЛІ. У 32 (88,9 %) пацієнтів із КЕІ відмічалася фібриляція передсердь.

Цитокиновий статус (ІІ-1 β , ІІ-2, ІІ-6, ІІ-8), вміст СРП та ФНП- α визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів виробництва ЗАО "Вектор-Бест" (Росія). Забір крові проводили через 12-24 години після розвитку симптомів інсульту.

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

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакета статистичного аналізу Statistica 8. Визначали наступні показники: середнє значення (М), стандартна похибка (m). Порівняння вибірок здійснено із застосуванням критерію Стьюдента (t).

Результати дослідження та їх обговорення. Проведені дослідження показали, що у хворих на ІІ протягом першої доби достовірно ($p < 0,05$) порівняно з контролем підвищується рівень проза-

пальних цитокинів (табл. 1). Відмічено, що найбільшою мірою при ІІ зростає вміст ІІ-6 – (60,3±1,2) пг/мл. Найменше на вогнищеву ішемію головного мозку зреагував рівень ІІ-2. Деякі автори також вказують на незначне зростання або дефіцит цього цитокину в пацієнтів із гострим інфарктом мозку, що пов'язано з посиленням апоптотичної загибелі імунокомпетентних клітин, які експресують ІІ-2-рецептори [5, 11].

Відомо, що прозапальні цитокини, першу чергу ІІ-6, а також ІІ-1 і ФНП- α на рівні транскрипції гена СРП регулюють синтез і секрецію СРП. Нами виявлено підвищення СРП до (19,0±0,8) мг/л у хворих на гострий ІІ одночасно зі зростанням вмісту ІІ-6 та ІІ-8. Збільшення рівня СРП відображає не тільки імунне запалення, але й реакцію організму на стресову ситуацію і свідчить про гостроту розвитку патологічного процесу. Рівні ФНП- α також виявилися вірогідно ($p < 0,05$) підвищеними у 1-шу добу ІІ порівняно з контролем.

Аналіз показників цитокинового статусу в осіб із різними підтипами ІІ показав, що найбільші зміни прозапальних інтерлейкінів відмічалися при АТІ (табл. 2). Рівень усіх визначуваних цитокинів у цієї групи осіб був достовірно ($p < 0,05$) вищим, ніж при інших підтипах ІІ. При КЕІ по відношенню до хворих на ЛІ та ГДІ достовірно ($p < 0,05$) зростали показники ІІ-6 та ІІ-8. Вміст ІІ-1 β та ІІ-2 достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся лише від значень пацієнтів із ГДІ. При лакунарному інфаркті мозку діагностовано достовірно ($p < 0,05$) вищий, ніж при КЕІ та ГДІ рівень ІІ-1 β – (19,0±0,5) пг/мл. Вміст інших прозапальних цитокинів був нижчим, ніж при АТІ та КЕІ і вищим, ніж при ГДІ. Найменше рівень цитокинів зростав при ГДІ і був достовірно ($p < 0,05$) нижчим порівняно з хворими з іншими підтипами ІІ.

Рівень СРП при ЛІ був достовірно ($p < 0,05$) нижчим, ніж при всіх інших підтипах ІІ – (12,3±0,7) мг/л. Значення СРП зростали при ГДІ, КЕІ і найбільшою мірою при АТІ, що склало відповідно – (18,8±0,6) мг/л, (30,3±0,9) мг/л та (43,5±1,4) мг/л. Вміст ФНП- α був найвищим у хворих на КЕІ. Рівень ФНП- α достовірно не відрізнявся в осіб із різними підтипами ІІ, що вказує

Таблиця 1

Показники цитокинового статусу у хворих на ІІ (М±m)

Показник	Контрольна група (n=22)	Хворі на ІІ (n=134)
ІІ-1 β , пг/мл	2,3±0,4	15,8±0,4*
ІІ-2, пг/мл	2,8±0,2	13,4±0,4*
ІІ-6, пг/мл	2,7±0,3	60,3±1,2*
ІІ-8, пг/мл	3,1±0,4	25,7±0,9*
СРП, мг/л	1,4±0,02	19,0±0,8*
ФНП- α , пг/мл	2,2±0,1	25,8±0,9*

Примітка. * – показники достовірні по відношенню до показників контрольної групи

Таблиця 2

Показники цитокинового статусу у хворих залежно від підтипу II (M±m)

Показник	Підтип II			
	ГДІ, (n=40)	АТІ, (n=30)	КЕІ, (n=36)	ЛІ, (n=28)
IL-1β, пг/л	14,6±0,5	20,9±0,9	17,6±0,4	19,0±0,5
IL-2, пг/л	10,8±0,5	19,2±0,8	16,1±0,7	14,9±0,7
IL-6, пг/л	45,3±1,0	103,2±2,8	75,8±1,7	64,0±1,1
IL-8, пг/л	13,1±0,6	48,1±1,2	40,5±0,8	30,7±0,9
СРП, мг/л	18,8±0,6	43,5±1,4	30,3±0,9	12,3±0,7
ФНП-α, пг/л	25,9±1,3	25,2±1,1	28,2±1,2	24,8±1,4

на відсутність суттєвого впливу провідного патогенетичного механізму II на синтез цього прозапального фактора.

Найбільшу активність медіаторів запалення в патогенезі АТІ, на наш погляд, можна пояснити найстаршою віковою категорією пацієнтів тяжкістю неврологічного дефіциту, більш частою поєднаною супутньою патологією у вигляді ГХ та АЗ. Загальновідома запальна теорія атеросклерозу, що підтверджується дослідженнями, при яких у крові хворих на ІХС виявлялися підвищені рівні маркерів системної запальної відповіді, зокрема СРП, IL-6, IL-1 та ФНП-α. Доведено, що саме ці цитокини підтримують місцево запалення в атеросклеротичній бляшці. Виникнення II у різних басейнах артеріального русла пов'язано з переходом стабільної атеросклеротичної бляшки у нестабільний стан за участю запального компонента [12]. При атерогенезі в зоні пошкодження вибірково відбувається складна клітинно-молекулярна перебудова з активацією та проліферацією ендотелію, міграцією активованих лейкоцитів у вогнище запалення, викидом запальних медіаторів у кров'яне русло, що робить бляшку ранимою [8]. Звідси випливає, що на рівень цитокинів у хворих у гострому періоді АТІ, ймовірно, впливає не лише розвиток та формування вогнищевої церебральної ішемії, але й ступінь попередніх запальних змін судинної стінки в ділянці атеросклеротичної бляшки.

Висновки

1. У гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту у крові достовірно зростає вміст прозапальних цитокинів, С-реактивного протеїну та фактора некрозу пухлин-α.

2. Серед прозапальних цитокинів при ішемічному інсульті найбільше підвищується рівень інтерлейкіну-6, найменше – інтерлейкіну-2.

3. Найбільше вміст медіаторів запалення та С-реактивного протеїну зростає при атеротромботичному ішемічному інсульті, що, ймовірно, зумовлено старшим віком даної категорії осіб та тяжчим ступенем неврологічного дефіциту.

Перспективи подальших досліджень будуть спрямовані на вивчення зв'язку між медіато-

рами запалення та розмірами вогнищ ішемії (за даними КТ).

Література

1. Роль цитокинов при ішеміческом инсульте / А.А. Аракелян, А.С. Бояджан, М. Петрек [и др.] // Клини. мед. – 2005. – №10. – С.22-24.
2. Ашуров М.Т. Оценка уровня ИЛ-1 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных острыми ишемическими и геморрагическими инсультами / М.Т. Ашуров, Т.У. Арипова, Ш.Б. Дусчанов // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент. – 2007. – № 1. – С. 11-14.
3. Гриневич В.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем / Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. – СПб.: Symposium, 2004. – 159 с.
4. Жданов Г.Н. Изучение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта / Г.Н. Жданов, М.М. Герасимова // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 27-30.
5. Кашаева Л.Н. Иммунологические нарушения при церебральных инсультах и их коррекция ронколейкином / Кашаева Л.Н., Карзакова Л.М., Саперов В.Н. Методические рекомендации. – Чебоксары, 2005. – 27 с.
6. Малахов В.О. Реакция стресс-реализующей иммунной эндокринной системы у остром периоде ишемического инсульта / В.О. Малахов, В.О. Монастирський // Міжнар. неврол. ж. – 2009. – № 8 (30). – С. 94-97.
7. Малахов В.О. Лікворологічні зміни при ішемічному інсульті / В.О. Малахов, В.О. Потапов, В.С. Личко // Вісн. СумДУ. – 2006. – № 8. – С. 73-80.
8. Провоспалительные цитокины в прогнозе ишемического инсульта / Т.С. Мищенко, Н.Б. Балковая, А.В. Линская [и др.] // Газета «Новости медицины и фармации». Неврология. – 2010. – № 328. – С. 31-32.
9. Chamorro H. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular diseases / H. Chamorro, J. Hallenbeck // Stroke. – 2006. – № 37. – P. 291-292.

10. Emsley H.C.A. A randomised phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke patients / H.C.A. Emsley, C.J. Smith, R.F. Georgiou // *J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2005. – № 76. – P. 1366-1372.
11. Reduced IL-2 but elevated IL-4, IL-6, and IgE serum levels in patients with cerebral infarction during the acute stage / H.M. Kim, H.Y. Shin, H.J. Jeong [et al.] // *J. Mol. Neurosci.* – 2000. – Vol. 14 (3). – P. 191-196.
12. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT / K.R. Nandalur, E. Bascurt, K.D. Hagspiel [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2005. – № 1. – P. 295-298.

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ РАЗНЫХ ПОДТИПОВ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Н.Р. Сохор, С.І. Шкробот, О.Р. Ясний

Резюме. Исследовано содержание провоспалительных цитокинов у 134 больных с разными подтипами ишемического инсульта (ИИ). Установлено, что в наибольшей степени уровень интерлейкинов возрастает при атеротромботическом ишемическом инсульте (АИИ), а в наименьшей – при гемодинамическом ИИ. Уровень IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 у больных с АИИ был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при всех других подтипах ИИ. Отмечено достоверно отличительные значения СРП при разных подтипах ИИ. Наиболее низкое содержание СРП выявлено у больных с лакунарным ИИ. Уровень ФНП- α достоверно не отличался при разных ИИ.

Ключевые слова: подтипы ишемического инсульта, цитокины, С-реактивный протеин.

INFLAMMATORY MEDIATORS DURING THE ACUTE PERIOD OF DIFFERENT SUBTYPES OF ISCHEMIC STROKE

N.R. Sokhor, S.I. Shkrobot, O.R. Yasnii

Abstract. The content of inflammatory cytokines in 134 patients with different subtypes of ischemic stroke (IS) has been investigated. It has been found that the highest level of inflammatory interleukins increased in atherotrombotic ischemic stroke (AIS), and the lowest – in hemodynamic IS. The level of IL-1 β , IL-2, IL-6 and IL-8 in patients with AIS was significantly ($p < 0.05$) higher than with all other subtypes of IS. Significantly different values of C-reactive protein (CRP) with different subtypes of IS have been marked. The lowest content of CRP was found in the patients with lacunar IS. The level of TNF- α was not significantly different in patients with all subtypes of IS.

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

State Medical University Named after I.Ya. Horbachevskiy (Ternopil)

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 126-129

Надійшла до редакції 24.01.2013 року

© Н.Р. Сохор, С.І. Шкробот, О.Р. Ясний, 2013

УДК 616.314-001.4 -084-08

І.М. Ткаченко

ВИКОРИСТАННЯ ЗНІМНОЇ ШИНИ-КАПИ ДЛЯ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПІДВИЩЕНОЇ СТЕРТОСТІ ЗУБІВ, УСКЛАДНЕНОЇ ЯВИЩАМИ БРУКСИЗМУ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Резюме. У роботі представлені результати вивчення оклюзійних контактів при підвищеній стертості твердих тканин зубів. Описана нова методика визначення суперконтактів при підвищеній стертості зубів з явищами бруксизму. Вивчення точок підвищеного контакту дасть, у подальшому, можливість проводити лікувальні та профілактичні заходи з метою нормалізації оклюзій-

них відносин при лікуванні та профілактиці підвищеної стертості.

Ключові слова: підвищене стирання зубів, методика визначення суперконтактів при підвищеній стертості, моноблок для лікування і профілактики підвищеної стертості.

Вступ. При лікуванні пацієнтів з будь-якою патологією ми намагаємося відтворити так звану

фізіологічну норму, яка існувала в органах чи системах до початку захворювання.

© І.М. Ткаченко, 2013