

М.Р. Рабандияров

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

АО «Республиканский научный центр нейрохирургии», г. Астана

В настоящее время острые нарушения мозгового кровообращения занимают 2-е место в мире среди причин смертности и являются ведущим фактором инвалидизации взрослого населения наиболее трудоспособного возраста [1, 2]. В структуре мозговых инсультов преобладают ишемические повреждения мозга, этим объясняется внимание специалистов к углубленному изучению различных аспектов патогенеза ишемического инсульта (ИИ).

Одним из основных патологических механизмов, участвующих в повреждении головного мозга при ИИ, является воспалительный иммунный ответ организма, инициированный ишемией/реперфузией [3]. Установлено, что в инициации иммунного ответа при ИИ является локальная экспрессия организмом цитокинов, мощных иммунорегуляторных, про- и противовоспалительных и иммуносупрессорных агентов, запускающих процессы, приводящие к повреждению мозговой ткани, такие как инфильтрация лейкоцитами очага инсульта, активация микроглиальных клеток, индуцельной формы синтеза оксида азота и циклооксигеназы-2 [4, 5]. Однако, если развитие локальной иммунного ответа в мозге доказано на «животных моделях», системная активация иммунных реакций на уровне всего организма у человека остается неоднозначной [6,7]. Кроме того, особенный интерес представляет состояние иммунного ответа, особенно цитокиновый статус, на системном уровне, у больных, перенесших ИИ, в сроке от 6-12 месяцев, т.е. в так называемый реабилитационный период. Возможно, отсутствие нормализации иммунного статуса у таких больных является причиной развития различных сердечно-сосудистых осложнений и повторное развитие инсульта.

Таким образом, целью настоящего исследования явилось сравнительное определение концентрации различных подклассов цитокинов в крови у больных, перенесших ишемический инсульт в сроке от 6-12 месяцев.

Материал и методы.

В исследование были включены 48 человек, из них контрольная группа - 15 здоровых лиц; во вторую группу наблюдения вошли 18 больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефало-

патия I-III степени) и 21 больной, перенесший ишемический инсульт в сроке от 6-12 мес. составили 3 группу наблюдения. В результате анализа анамнестических данных, а также проведенного клинического и инструментально-лабораторного обследования, у пациентов основной группы определялся патогенетический подтип ИИ в соответствии с классификацией и методическими рекомендациями, разработанными в НИИ неврологии РАМН [Верещагин Н.В. и соавт., 2002; Верещагин Н.В. и Сулина З.А., 2005]. Кардиоэмболический подтип диагностирован у 4 пациентов, атеротромботический – у 6, лакунарный – у 11 пациентов. Легкий гемипарез сопровождался снижением силы в паретичных конечностях (до 4 баллов) у всех пациентов, перенесших ОНМК, у 72,2% наблюдалась анизорефлексия, нарушение мышечного тонуса на стороне поражения - у 30,6%, ограничение движений - у 11,1%, нарушение походки - у 16,7%, координации - у 44,4%. Изменение чувствительности пораженной части тела (гемигипестезия) выявлялась у 30,6 % больных; сглаженность носогубной складки - у 55,5%, дизартрия - у 16,7%, нарушения движения глаз - у 11,1 %, нистагмод - у 8,3%, частичная моторная афазия - у 8,3%. Основным сосудистым заболеванием у больных 2 и 3 групп верифицирована артериальная гипертония. Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

В исследование не включались больные с аутоиммунными, онкологическими, эндокринными заболеваниями, перенесшие повторные нарушения мозгового кровообращения и черепно-мозговые травмы, пациенты, перенесшие какие-либо острые инфекционные заболевания, как минимум за 1 мес. до начала обследования также исключались из исследования.

Объектом исследования являлась сыворотка крови. Забор крови осуществлялся в 9 ч. натощак, пробы помещали на лед, затем центрифугировали при 3000 об/мин в течении 10 мин и отбирали сыворотку, которую использовали в последующих экспериментах. Определение содержания TNF α , IL-1PA, IL-4 и IL-8 в сыворотке крови проводили твердофазным иммуноферментным методом с использованием диагностических тест-систем ООО «Вектор-Бэст» (Москва).

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование здоровых лиц, больных с хроническим НМК и перенесенным ИИ

Критерии	1 группа (здоровые лица, n=15)	Больные с хроническим НМК (n=18)	Больные, перенесшие ИИ (n=21)
Возраст (годы)	46,9±7,96	48,8±8,26	44,9±9,01
Мужчины (их число, %)	7/50	10/55	12/57
Длительность АГ (годы)	-	8,4±4,42	10,2±4,77
Низкая физическая активность (%)	78	56	59
ИМТ, кг/м ²	27,9±3,67	27,41±3,41	28,77±4,683
ИТБ	0,9±0,05	0,88±0,062	0,91±0,107
Исх. клиническое давление (мм Нг)			
Систолическое	118,6±9,49	159,7±20,61***	165±13,04***
Диастолическое	76,1±6,26	99,7±11,17***	98,8± 10,08***
ЧСС (уд./мин.)	71,3±3,56	74,2±10,15	78±11,82
Холестерин сыворотки (ммоль/л)	4,18±0,35	4,52±0,78	4,62±0,82
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	4,7±0,73	5,1±0,24	5,26±0,3

Примечание: *** - $p < 0,001$, различия с показателями 2 и 3 групп статистически не значимы, при сравнении использован дисперсионный анализ и критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Статистический анализ проводили при помощи программы медико-биологической статистики «Statistika 6.0», включая параметрические и непараметрические методы (коэффициент корреляции Спирмена, критерии Манна-Уитни). Данные представлены в виде средних \pm стандартные отклонения ($M \pm SD$). Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

В таблице 2 представлены среднестатистические показатели концентраций TNF α , IL-1PA, IL-4 и IL-8 в крови здоровых лиц, больных с хроническим НМК, больных, перенесших ИИ.

Таблица 2. Концентрация цитокинов в крови у лиц контрольной группы и больных с хроническим НМК и перенесенным ИИ

Показатель, пг/мл	Контрольная группа (n=15)	Больные с хроническим НМК (n=18)	Больные, перенесшие ИИ (n=21)
TNF α	2,8±0,8	6,4±1,8	13,8±2,1**
IL-1PA	285±60	310±80	330±110
IL-4	22,4±10,2	26,8±8,8	31,8±9,6
IL-8	8,5±3,4	9,6±2,8	15,4±4,2**

Примечание: ** - $p < 0,05$, различия с показателями 1 и 2 групп статистически не значимы, при сравнении использован дисперсионный анализ и критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Как видно из таблицы, средние значения концентраций TNF α и IL-8 в крови у больных, перенесших ишемический инсульт были достоверно выше по сравнению с показателями как контрольной, так и группы больных с хроническим НМК, при этом

статистически значимых различий концентрации противовоспалительных цитокинов в опытных группах не установлено. Отсутствуют достоверные различия между средними значениями про-и противовоспалительных цитокинов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией по сравнению со здоровыми.

Ряд исследований было посвящено изучению уровня цитокинов в остром периоде инсульта с использованием модели данной патологии в экспериментах на животных. Эти исследования посвящены изучению локальной экспрессии цитокинов и хемокинов в мозге и их взаимосвязи с механизмами, приводящими к разрушению мозговой ткани, такими как активация апоптозных и некротических процессов, экспрессия цитотоксических агентов [6, 7]. Изучению уровня цитокинов на системном уровне при ишемическом инсульте у человека посвящено не достаточное количество работ, причем в них изучался уровень интерлейкинов в стадии острого инсульта [7, 8]. Согласно результатом проведенных работ у этой категории больных моноциты крови экспрессируют мРНК, кодирующую IL-1b, IL-8 и IL-17, TNF α .

В настоящей работе проведено сравнительное определение TNF α , IL-1PA, IL-4 и IL-8 в крови больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью и пациентов, имеющих очаговое ишемическое поражение головного мозга. Полученные данные показали, что даже в сроке 6-12 мес. после перенесенного ИИ у пациентов, уровень провоспалительных цитокинов остается повышенным, в то время как концентрация противовоспалительных интерлейкинов не отличается от уровня здоровых лиц. Известно, что TNF α является продуктом

моноцитов/макрофагов, эндотелиальных, тучных и миелоидных клеток, ЛАК-клеток, клеток нейтроглии, в особых случаях - активированных Т-лимфоцитов [9]. ИЛ-8, или фактор аттракции нейтрофилов (NAP-1), относится к группе хемоаттрактивных пептидов — α -хемокинов. ИЛ-8 продуцируется многими типами клеток (моноклеарными фагоцитами, полиморфно-ядерными лейкоцитами, эндотелиальными клетками и т.д.). Основным биологическим эффектом ИЛ-8 является индукция хемотаксиса нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и других клеток системы иммунитета [10].

В ходе ряда исследовательских работ установлено, что TNF α и ИЛ-8 способствует повышению генерации свободных радикалов, могут стать причиной интенсификации и усугубления процессов апоптоза эндотелия сосудов и инактивации оксида азота в эндотелии. Кроме того, под действием TNF α эндотелиальные клетки приобретают гемостатические прокоагуляционные свойства [9,11]. Усиливаются гемореологические нарушения за счет накопления тромбоцитарных и эритроцитарных агрегатов, плазморрагий, повышения вязкости крови, превращения поверхности эндотелиальных клеток в неровную прокоагулянтную поверхность с адгезией тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке. Таким образом, уровень этих агрессивных цитокинов во многом определяет степень иммунной активации, коррелирует с интенсивностью апоптоза, выраженностью эндотелиальной

дисфункции, а также ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярной смерти [12].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о необходимости углубленного изучения цитокинового профиля у больных, перенесших ИИ, не исключено, что инициированный иммунный ответ при ишемии запускает системное повышение таких цитокинов, как фактор некроза опухолей, интерлейкинов, хемокинов, генерируя тем самым дальнейшую цитокиновую дизрегуляцию и воспалительную активность, что в итоге обеспечивает прогрессирование церебрососудистого ремоделирования, повышение прокоагулянтных свойств крови, и как итог недостаточные темпы регрессии неврологического дефицита, недостаточная эффективность восстановления мозговой гемодинамики, развитие повторных инсультов.

Выводы:

1. У больных, перенесших ишемический инсульт в сроке от 6-12 мес. наблюдается достоверное повышение провоспалительных цитокинов- TNF α и ИЛ-8.

2. Полученные результаты исследования доказывают необходимость поиска путей адекватной терапевтической коррекции, направленной на нормализацию воспалительного иммунного ответа организма на уровне экспрессии цитокинов, что позволит обеспечить профилактику, лечение и успешную реабилитацию больных перенесших ишемический инсульт.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Feigin V.L., Lawes C.M.M., Bennett D.A., Anderson C.S. Stroke epidemiology: A re-view o population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet* 2003; V. 2: P. 43–53.
2. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, секция артериальной гипертонии. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – М., 2004.
3. Stoll G., Schroeter M. Inflammation and glial responses in ischemic brain lesions. *Progr. Neurobiol.* 1998;56:149-171.
4. Pantoni L., Sarti C., Inzitari D. Cytokines and cell adhesion molecules in cerebral ischemia: experimental bases and therapeutic perspectives. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 503-513.
5. Iadecola C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurosci.* 1997; 20: 132-139.
6. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87:2095-2147
7. Kostulas N., Pelidou S.H., Kivisakk P. et.al. Increased IL-1b, IL-8 and IL-17mRNA expression in blood mononuclear cells observed in a prospective ischemic stroke study. *Stroke* 1999;30: 1734-1738.
8. Чернецова Л.Ф., Журавлев Т.В. Клинико-иммунологические параллели у больных ишемическим инсультом на этапе ранней реабилитации. *Цитокины и воспаление* 2006; том 5; № 3: 49-54.
9. Lentsch AB, Czermak BJ, Bless NM, et al. NF-kappaB activation during IgG immune complex-induced lung injury: requirements for TNF-alpha and IL-1beta but not complement. *Am J Pathol* 1998; 152:1327-1336.
10. de Waal Malefyt R, Figdor CG, Huijbens R, et al. Effects of IL-8 on phenotype, cytokine production, and cytotoxic function of human monocytes. *J Immunol* 1993; 151:6370-6381
11. Di Santo E, Meazza C, Sironi M, et al. IL-13 inhibits TNF production but potentiates that of IL-6 *in vivo* and *ex vivo* in mice. *J Immunol* 1997; 159:379-382.
12. Aukrust P., Ueland T., Lien E. et al. The cytokine network in congestive heart failure: dysbalance between proinflammatory and anti-inflammatory mediators. *Europ. Heart J.*, 1998: A170.