

УДК 616.831-005.1:612.017.1

ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Е. А. Котина, Л. В. Новикова

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», медицинский институт, Саранск, Россия

IMMUNE REACTIONS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

E. A. Kotina, L. V. Novikova

Ogarev Mordovia State University, Medical Institute, Saransk, Russia

© Е. А. Котина, Л. В. Новикова, 2013 г.

Исследовали уровень медиаторов воспаления (интерлейкин-1 β , -6, -8, -10, фактор некроза опухоли- α) и состояние нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с острым ишемическим инсультом. В ходе изучения цитокиновой системы была выявлена гиперпродукция провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов. Выявлена прямая корреляция между степенью тяжести ишемического инсульта и уровнем ИЛ-1 β : чем выше уровень цитокина, тем более тяжелым было состояние пациентов. Определение данных цитокинов можно использовать в качестве маркера прогрессирования заболевания.

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

The level of inflammation mediators (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) and condition of neutrophilic granulocytes in patients with acute ischemic stroke was investigated. In the course of studying the cytokine system identified the over-production of pro-inflammatory (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) and anti-inflammatory cytokines (IL-10). Identified a direct correlation between the severity of ischemic stroke and the level of IL-1 β : the higher the level of cytokines, especially difficult was the condition of the patient. The definition IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) can be used as a marker of disease progression.

Keywords: cytokines, acute vascular pathology, immune and inflammatory responses.

Постишемический воспалительный ответ играет существенную роль в патогенезе ишемического инсульта. С одной стороны, этот ответ направлен на удаление некротизированной ткани из зоны ишемии, с другой стороны, он приводит к увеличению зоны ишемии и отягощает заболевание. Кроме того, при ишемическом инсульте наблюдается развитие воспалительного ответа организма и на системном уровне [1].

Проведенные в последние годы исследования показали, что воспалительные и иммунные реакции играют важную роль в этиологии и патогенезе острой сосудистой патологии [2]. Одним из наиболее значимых звеньев, принимающих участие в их регуляции, являются цитокины. Последние стимулируют образование и высвобождение множества других вторичных медиаторов, таких как свободнорадикальные молекулы, нейропептиды, дериваты арахидоновой кислоты, усугубляющих состояние больных с ишемическими поражениями. Ряд авторов считают, что плазматический уровень цитокинов может служить прогностическим критерием исхода заболевания [3].

Цель исследования — изучить динамику изменения некоторых цитокинов, липидов крови и сопряженную с ними активность нейтрофильных

гранулоцитов у больных с острым ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Обследовано 125 больных в возрасте от 52 до 80 лет с диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в каротидном и вертебрально-базиллярном бассейнах, из них мужчин — 72 и женщин — 53. Два больных злоупотребляли алкоголем, у 25 наблюдалась никотиновая зависимость. 19 больных имели наследственную предрасположенность к инсульту (8 — по материнской линии, 11 — по отцовской). Никто из субъектов исследования не страдал онкологическими или аутоиммунными заболеваниями, не переносил инфаркт миокарда, острых инфекционных заболеваний, не подвергался хирургическим операциям и не принимал препараты иммуносупрессорного действия как минимум за 12 месяцев до взятия крови, а также не страдал сахарным диабетом. Все субъекты дали согласие предоставить кровь для проведения настоящего исследования.

При поступлении состояние 49 больных было средней степени тяжести, 76 — тяжелым. С первых суток больные получали комплексную максимально унифицированную терапию, направленную на поддержание жизненно важных функций

органов и систем (дыхания, кровообращения, метаболизма), защиту головного мозга, нормализацию его кровообращения, метаболизма, ликворциркуляции, внутричерепной гипертензии.

Одновременно проводилось иммунологическое обследование в первые сутки заболевания и на 20–21-й день стандартной комплексной терапии. Активность нейтрофильных гранулоцитов определяли по их абсолютному и относительному количеству с учетом количества циркулирующих в периферической крови лейкоцитов, состоянию рецепторного аппарата в тесте Е-розеткообразования; поглотительной способности в отношении частиц латекса (активность фагоцитоза, %), цитотоксичности кислородзависимой системы по показателям спонтанного теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест) с учетом доли формазанположительных клеток (%) и среднего цитохимического коэффициента (СЦК/НСТ, усл. ед.).

Уровень интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) определяли в сыворотке крови пациентов иммуноферментным методом, используя тест-системы и реагенты «Sigma» (США).

Оценивали липидный статус (ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) по стандартным методикам.

Группу сравнения составили лица с дисциркуляторной энцефалопатией I–II ст. длительностью более 5 лет без острого нарушения мозгового кро-

вообращения в анамнезе. Группы пациентов сопоставимы по полу и возрасту и ранжированы по возрасту: 50–60 лет, 61–70 и старше 70 лет.

Статистическую обработку и анализ полученных результатов выполняли с использованием методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента, непараметрического U-теста Манна–Уитни из статистического пакета, «STATISTICA 6.0».

Результаты и обсуждение. У больных ишемическим инсультом обнаружено повышение уровня нейтрофильных гранулоцитов, сохранявшееся на протяжении всей восстановительной терапии: $64,6 \pm 0,5$ % (контрольная группа — $54,5 \pm 0,68$ %, $p < 0,01$).

У больных наблюдалось увеличение нейтрофильных гранулоцитов с экспрессированными Е-рецепторами — в 1,96 раза по сравнению с группой сравнения (табл.). Такое состояние рецепторного аппарата сохранялось и в процессе лечения, что может являться отражением повышенной метаболической активности клеток в результате сосудистой катастрофы.

Поглотительная способность нейтрофильных гранулоцитов у больных с ОНМК была снижена — $67,3 \pm 1,5$ % по сравнению с группой сравнения — $77,9 \pm 1,9$ % ($p < 0,001$). В процессе лечения не происходило восстановления данного показателя функциональной активности нейтрофилов ($p > 0,05$).

Таблица

Состояние нейтрофильных гранулоцитов при ОНМК

Группы	Показатели						
	нейтрофилы, %	нейтрофилы, абс.	активность фагоцитоза	НСТ	СЦК/НСТ	Е-РОН, %	Е-РОЛ/Е-РОН
Сравнения	$54,5 \pm 0,68$	$3756 \pm 41,5$	$77,9 \pm 1,9$	$13,7 \pm 0,93$	$0,23 \pm 0,05$	$31,3 \pm 1,02$	$2,4 \pm 0,16$
Больные	$64,6 \pm 0,5^{**}$	$4069 \pm 168^*$	$67,3 \pm 1,5^{**}$	$51,9 \pm 1,93^{**}$	$0,62 \pm 0,02^{**}$	$49,6 \pm 1,5^{**}$	$1,75 \pm 0,06^*$

Примечание: НСТ — тест с нитросиним тетразолием; СЦК — средний цитохимический коэффициент; Е-РОН — Е-розеткообразующие нейтрофилы; Е-РОЛ — Е-розеткообразующие лимфоциты.

* — $p < 0,05$;

** — $p < 0,01$.

У всех пациентов в первые дни ишемического инсульта выявлена гиперактивация интралейкоцитарной кислородзависимой системы в нейтрофильных гранулоцитах. Это сопровождалось повышением количества клеток, содержащих активные формы кислорода, в 4,4 раза по сравнению с контрольной группой. Также было обнаружено накопление супероксидного аниона в каждом активном нейтрофиле посредством НСТ-теста. В процессе лечения у 40% больных отмечено нарастание образования клеток, содержащих активные формы кислорода в нейтрофильных гранулоцитах, что может усугублять патологический процесс за счет повреждения эндотелия сосудов [4].

У больных с ОНМК в первые сутки отмечено повышение в циркулирующей крови уровня про-

воспалительных цитокинов: ИЛ-1 β — в 1,8 раза ($p < 0,001$), ИЛ-6 — в 1,6 ($p < 0,001$), ИЛ-8 — в 1,45 ($p < 0,001$), ФНО- α — в 1,3 раза ($p < 0,001$) относительно группы сравнения. После стандартной терапии через три недели содержание медиаторов воспаления имело лишь тенденцию к снижению ($p > 0,05$), что позволяет говорить о продолжающемся воспалительном процессе в сосудистой стенке и повышает риск развития повторных сосудистых катастроф [5]. Согласно современным взглядам, атеросклероз рассматривается как ряд последовательно развивающихся клеточных и молекулярных нарушений, которые в совокупности могут быть описаны как хроническое воспалительное заболевание. Активность воспаления при атеросклерозе является важной характеристикой про-

цессов, способствующих развитию деструктивных изменений атеросклеротической бляшки [6].

Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 был в 1,4 раза выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$), после проведения стандартной терапии его снижение не наблюдалось. Противовоспалительное действие ИЛ-10 связано с ингибированием синтеза провоспалительных цитокинов, что улучшало прогноз при острой ишемии мозга. В ходе изучения цитокиновой системы была выявлена гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов.

У обследованных больных при поступлении в отделение неврологии было выявлено повышение уровня общего холестерина (ОХС) в среднем до $6,74 \pm 0,37$ ммоль/л ($p < 0,001$). Содержание триглицеридов (ТГ) составило $1,78 \pm 0,04$ ммоль/л и не отличалось от группы сравнения.

ЛПНП повышались у 78% больных, их значение составило $4,5 \pm 0,01$ ммоль/л, что было в 2,5 раза выше группы сравнения — $1,6 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$). У лиц с ожирением их уровень был повышен на 78%. На фоне стандартной комплексной терапии значения ЛПНП не изменялись. Уровень ЛПВП составил $0,97 \pm 0,06$ ммоль/л. В возрастной группе 50–60 лет отмечалось увеличение их содержания до $1,27 \pm 0,17$ ммоль/л (max 1,3 ммоль/л, min 0,9 ммоль/л) у лиц старше 70 лет до $0,91 \pm 0,02$ ммоль/л (max 0,91 ммоль/л, min 0,56 ммоль/л). Выявленные изменения в липидном спектре пациентов могут являться одним из факторов риска развития повторных ишемических атак головного мозга.

Стойкое повышение ИЛ-8 как специфического хемоаттрактанта по отношению к нейтрофилам

сопровождалось повышением их метаболической активности с образованием клеток, содержащих активные формы кислорода, что может способствовать нарастанию отека головного мозга и утяжелить клиническое течение заболевания [7]. В некоторых работах экспериментально показано, что воздействие воспалительных агентов, таких как ФНО- α , приводит к разрушению структуры эндотелиального гликокаликса микроциркуляторного русла и дальнейшему развитию тканевого отека с повреждением сосудистой стенки и тромбозом [8, 9]. Сравнительный анализ цитокинового профиля у пациентов с различным течением процесса показал наличие прямой корреляции между степенью тяжести ишемического инсульта и уровнем ИЛ-1 β : чем выше уровень цитокина, тем более тяжелым было состояние пациентов и хуже прогноз заболевания.

Выводы

1. Обнаружено системное воспаление в виде дисбаланса медиаторов воспаления, сопряженное с выраженной дислипидемией, что может говорить о наличии атеросклеротического процесса, являющегося одним из факторов развития ишемического инсульта и маркером прогрессирования заболевания.

2. Ишемический инсульт сопровождается изменениями в системе нейтрофильных фагоцитов с образованием реакционноспособных активных форм кислорода и нарушением в цитокиновом статусе без положительной динамики в процессе лечения.

3. ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α можно использовать в качестве маркеров прогрессирования заболевания.

Литература

1. Бояджян А. С., Аракелова Э. А., Айвазян В. А., Манукян Л. А. Интерлейкины и хемокины при остром ишемическом инсульте, отягощенном и не отягощенном диабетом // Цитокины и воспаление. — 2008. — № 1. — С. 40–43.
2. Андрианова Е. Н., Рыбкин А. И., Бусова О. А., Карпук Н. А. Взаимосвязь гемодинамического профиля и функционального состояния сосудистого эндотелия у подростков с высоким нормальным артериальным давлением // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 2. — С. 15–18.
3. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
4. Мартынов М. Ю., Ясаманова А. Н., Колесникова Т. И. и др. Окислительный стресс у больных с мозговым инсультом // Consilium Medicum. Неврология. — 2010. — № 2. — С. 14–17.
5. Новикова Л. В., Радаева О. А. Цитокины семейства интерлейкина-1 и эссенциальная артериальная гипертензия // Российский аллергологический журнал. — 2011. — № 4. — Вып. 1. — С. 307–308.
6. Постникова Т. А., Доронин Б. М., Песков С. А. Особенности цитокинового спектра сыворотки крови при геморрагическом инсульте // Дни иммунологии в СПб. — 2011. — Т. 13. — № 4–5. — С. 497–498.
7. Запорожец Т. С., Майстровский К. В., Раповка В. Г., Иванушко Л. А., Гажга А. К., Смолина Т. П. Особенности иммунного и цитокинового статуса у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Цитокины и воспаление. — 2011. — Т. 10. — № 3. — С. 68–75.
8. Marechal X., Favory R., Joulin O. et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress // Shock. — 2008. — Vol. 29 (5). — P. 572–576.
9. Meuwese M. C., Vooij H. L. et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibition protects against endotoxin-induced endothelial perturbation glycocalyx // Atherosclerosis. — 2009. — Vol. 202 (1). — P. 296–303.

Адрес для контактов:

Тел.: 8-965-310-28-78, Котина Екатерина Александровна; kotina-ekaterina@mail.ru