

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО”**

КОСТЬ АНДРІЙ СТЕПАНОВИЧ

УДК: 616.831-005.1:616-002-031.82]-07

**ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ
ІЗ ГОСТРИМИ ПОРУШЕННЯМИ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2011

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького
МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Луцик Богдан Дмитрович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Ткачук Світлана Сергіївна**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фізіології;

доктор медичних наук, професор **Свірський Олександр Олександрович**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології.

Захист відбудеться 27 травня 2011 р. о 13 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського” МОЗ України за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8.

Автореферат розісланий 20 квітня 2011 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор біологічних наук, професор

І.М. Кліщ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У сучасній медицині гострі порушення мозкового кровообігу є однією з найважливіших соціальних проблем через високий рівень інвалідизації та розповсюдженості (Василенко Є., Ярош О., Остапченко Л., 2007; Міщенко Т. С., 2008; Коваленко В. М. та ін., 2003). В Україні мозковий інсульт поряд з ішемічною хворобою серця та онкопатологією є однією з провідних причин смертності населення (Москаленко В. Ф. та ін., 2001).

Важливою ланкою патогенезу мозкового інсульту є запальна відповідь мікроглії та інших структур центральної нервової системи (Chamorro A., 2006; Samson Y. et al., 2005). В останні роки все більше уваги приділяється вивченню реакції гліальних клітин на пошкоджуючий фактор (ішемію, крововилив) з розвитком запальної реакції, яка призводить до ушкодження нейронів, гематоенцефалічного бар'єру і порушення мікроциркуляції (Верещагин Е. И., 2006). Акцентується увага на важливій ролі запально-нейроімунних порушень, які поглиблюють розлади мозкового кровообігу та, ймовірно, причетні до фатальних наслідків (Скворцова В. И. и др., 2001; Черенько Т. М., Віничук С. М., 2008).

Виявлено основні механізми зміни морфології мозкової тканини та її функціонального стану при ішемії та в післяішемічний період (Гусев Е. И., 2001; Віничук С. М., Черенько Т. М., 2003). Особливості перебігу церебральної ішемії визначаються не тільки обсягом незворотності процесу пошкодження мозку, але й станом церебрального метаболізму, реактивністю нейроімунної системи (Гусев Е. И., 2001; Медведева С. Л., Герасимова М. М., 2003; Allan S. M., Rothwell N. J., 2003). Як відомо, фактор ішемії діє й при геморагічному варіанті мозкового інсульту. Вважається, що механізми ішемічного каскаду, характерні для інфаркту мозку, повною мірою властиві й для геморагічного інсульту (Силина Е. В., 2007).

Відтермінована загибель тканини мозку обумовлена широким колом регуляторних пептидів із включенням медіаторів запалення (Хама-Мурад А. Х., Павлинова Л. И., Мокрушин А. А., 2007; Becker K. J., 1998). Саме вони спричиняють пошкодження мозку та захисні функції. Однак не визначено, як саме розвивається процес запалення при ішемічному та геморагічному мозкових інсультах, які особливості їхніх механізмів розвитку, а також які маркери більш інформативні для оцінки пошкоджуючої дії запальної відповіді (Samson Y. et al., 2005; Stoll G. et al., 2002; Han H. S., Yenari M. A., 2003; Stoll G. et al., 2000; Stoll G., 2002).

Враховуючи те, що нейроімунний статус організму нормалізується не відразу і не завжди (Bartko D. et al., 1997; Tan K. T. et al., 2003), є необхідність оцінити ступінь інформативності зв'язку найбільш важливих маркерів запальної реакції з перебігом ішемічного та геморагічного інсультів у гострому періоді захворювання, а також з погіршенням неврологічного стану та з фатальними наслідками.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась як фрагмент планової науково-дослідної роботи кафедри неврології і нейрохірургії спільно з кафедрою клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Ураження нервової системи різного генезу” (№ державної реєстрації 0105U007862).

Тему дисертаційної роботи затверджено проблемною комісією МОЗ і АМН України “Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 65 від 10 квітня 2008 року).

Мета дослідження. З'ясувати особливості розвитку запальної реакції при ішемічному та геморагічному мозкових інсультах у гострому періоді захворювання на підставі виявлених змін маркерів запалення, їхнього взаємозв'язку з тяжкістю та перебігом неврологічних порушень, фатальними наслідками.

Завдання дослідження:

1. Виявити особливості змін маркерів запалення в динаміці гострого періоду ішемічного інсульту та визначити роль запальної реакції в патогенезі захворювання.
2. Встановити особливості змін маркерів запалення в динаміці гострого періоду геморагічного інсульту та визначити роль запальної реакції в патогенезі захворювання.
3. З'ясувати можливі відмінності змін маркерів запалення при ішемічному та геморагічному варіантах мозкового інсульту в гострому періоді захворювання.
4. Виявити взаємозв'язок активності найвагоміших маркерів запальної відповіді з тяжкістю неврологічних порушень, клінічним перебігом та наслідком захворювання при ішемічному та геморагічному інсультах.
5. Оцінити інформативність маркерів запалення для прогнозу мозкового інсульту.

Об'єкт дослідження: гострий період ішемічного та геморагічного інсультів.

Предмет дослідження: запальна реакція у гострому періоді ішемічного та геморагічного інсультів.

Методи дослідження: гематологічні – підрахунок кількості лейкоцитів периферичної крові та визначення вмісту фібриногену плазми крові; імунологічні – визначення рівня цитокінів (інтерлейкіна-1 β , інтерлейкіна-6, фактор некроза пухлини- α , інтерлейкіна-10) та С-реактивного протеїну сироватки крові (імуноферментний аналіз); математичні – статистичне опрацювання цифрових даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на основі дослідження маркерів запалення в динаміці гострого періоду мозкового інсульту (на 1-шу, 10-ту, 21-шу добу) проведено оцінку розвитку запальної реакції, її особливостей та відмінностей при ішемічному та геморагічному інсультах. Показано, що запальна відповідь виникає вже на 1-шу добу при ішемічному та геморагічному інсультах. Встановлено, що розвиток запальної реакції пов'язаний з

етіопатогенетичними особливостями мозкового інсульту, і виявлено відмінність змін маркерів запалення між 1-ю, 10-ю, 21-ю добою при ішемічному та геморагічному інсультах.

З'ясовано, що ступінь тяжкості неврологічних порушень, перебіг та наслідок мозкового інсульту залежить від інтенсивності запальної реакції. При цьому показано, що за відсутності позитивної динаміки в неврологічному статусі та несприятливому наслідку захворювання відбувається дисбаланс запального каскаду з гіперпродукцією прозапальних медіаторів та недостатньою продукцією протизапальних.

Встановлена інформативність визначення рівня цитокінів (інтерлейкіна-6, фактора некроза пухлини- α , інтерлейкіна-10), білків гострої фази (С-реактивного протеїну, фібриногену), кількості лейкоцитів периферичної крові на 1-шу добу розвитку мозкового інсульту для оцінки динаміки неврологічного статусу та ступеня тяжкості клінічного перебігу.

Практичне значення одержаних результатів. Завдяки результатам проведеного дослідження встановлено, що вираженість запальної реакції в гострому періоді мозкового інсульту впливає на тяжкість неврологічних порушень, перебіг, наслідки захворювання. Це є підґрунтям для розробки клінічних випробувань щодо вивчення впливу та застосування різних фармакологічних препаратів протизапальної дії з метою покращення лікування хворих на дану патологію.

Виділено серед маркерів запалення найважливіші у плані прогностичного значення і додаткового діагностичного критерію оцінки динаміки неврологічного статусу та ступеня тяжкості клінічного перебігу.

Результати проведених досліджень впроваджені в навчальний процес кафедр патологічної фізіології, неврології та нейрохірургії, клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедр патологічної фізіології державного вищого навчального закладу "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського" та Буковинського державного медичного університету, у роботу II неврологічного відділення міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Головним є доробок здобувача в проведенні лабораторних методів дослідження. Клініко-неврологічне обстеження хворих на мозковий інсульт виконане автором разом зі співробітниками кафедри неврології і нейрохірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Спільно з науковим керівником вибрано тему, визначено мету і завдання дослідження, сформульовано висновки. Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи, вибрано методологічні підходи, виконано статистичну обробку результатів досліджень, написано та оформлено всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи оприлюднені на Міжнародній науково-практичній конференції “Імунотерапія, імунопрофілактика в клінічній практиці: реалії та перспективи” (Львів, 2009), науковому симпозиумі та пленумі науково-практичного товариства неврологів, психіатрів та наркологів України (Київ, 2009), Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні теорія та практика клінічної імунології та алергології” (Київ, 2010), щорічній зустрічі американської асоціації клінічної біохімії (Анахейм, США, 2010), XIII конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Львів, 2010).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, з яких 7 – у наукових фахових виданнях, 5 – у збірниках наукових форумів.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 149 сторінках комп’ютерного тексту (основний обсяг становить 114 сторінок) та складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 17 таблицями, 41 рисунком. Список використаних джерел включає 254 бібліографічних описів, серед яких 62 – кирилицею та 192 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Протягом 2007-2010 рр. на базі кафедри клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького проведено визначення маркерів запалення у 102 хворих на гострі порушення мозкового кровообігу, які поступили на 1-шу добу захворювання в II неврологічне відділення комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Середній вік хворих був $67,88 \pm 1,04$ роки. Серед обстежених хворих 50 осіб (49 %) склали чоловіки і 52 (51 %) – жінки.

Діагноз гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним (ішемічний інсульт) та геморагічним (внутрішньомозковий крововилив) варіантом у хворих було підтверджено наявністю неврологічної симптоматики, результатами комп’ютерної томографії головного мозку.

За видом гострого порушення мозкового кровообігу хворі на першу добу захворювання поділялись наступним чином: 53 (52 %) – за ішемічним типом, 49 (48 %) – за геморагічним.

У переважної більшості хворих (76 осіб – 74,5 %) мозковий інсульт розвинувся на тлі атеросклеротичного ураження судин у поєднанні з артеріальною гіпертензією, в 25,5 % випадків, тобто у 26 хворих – на тлі атеросклеротичного ураження судин. Наявність артеріальної гіпертензії,

атеросклеротичного ураження брахіоцефальних судин у пацієнтів групи дослідження встановлювалась працівниками неврологічного відділення на основі результатів електрокардіографії, ехокардіографії, дуплексного сканування брахіоцефальних судин, ознак гіпертонічної ангіопатії судин сітківки при офтальмологічному обстеженні, підвищеного артеріального тиску при моніторинговому обстеженні.

Ступінь тяжкості неврологічних порушень оцінювали за допомогою шкали Національного Інституту здоров'я США (NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale, USA) (Odderson I.R., 1999). На першу добу захворювання було виділено 3 групи пацієнтів із різним ступенем тяжкості неврологічних порушень при ішемічному інсульті: 14 (26,4 %) пацієнтів із неврологічними порушеннями легкого ступеня тяжкості (сумарний клінічний бал за шкалою склав $6,1 \pm 0,4$), 20 (37,7 %) пацієнтів із неврологічними порушеннями середнього ступеня тяжкості (сумарний клінічний бал за шкалою склав $10,5 \pm 0,3$) та 19 (35,9 %) пацієнтів із неврологічними порушеннями важкого ступеня (сумарний клінічний бал за шкалою склав $14,6 \pm 0,3$). При геморагічному інсульті виділено 2 групи пацієнтів із різним ступенем тяжкості неврологічних порушень: 25 (51,0 %) пацієнтів із неврологічними порушеннями середнього ступеня тяжкості (сумарний клінічний бал за шкалою склав $11,04 \pm 0,2$) та 24 (49,0 %) пацієнти – з неврологічними порушеннями важкого ступеня (сумарний клінічний бал за шкалою склав $14,75 \pm 0,14$).

Спрямованість змін у ранньому періоді захворювання встановлювали протягом 3 діб із моменту його розвитку. Неврологічне покращення або погіршення визначали при зміні показника неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на 3 бали. При ішемічному інсульті неврологічне покращення спостерігалось в 14 (26,4 %) хворих, а при геморагічному – у 13 (26,5 %) хворих. Неврологічне погіршення спостерігалось у 16 (30,2 %) хворих на ішемічний інсульт та у 17 (34,7 %) хворих на геморагічний інсульт.

За наслідками захворювання хворих диференціювали на тих, які померли (фатальний наслідок) або вижили (сприятливий наслідок) до завершення гострого періоду захворювання (до 21-ї доби). При ішемічному інсульті сприятливий наслідок захворювання спостерігався в 41 хворого (77,4 %), а при геморагічному інсульті – у 35 хворих (71,4 %). Відповідно до завершення гострого періоду захворювання померло 12 (22,6 %) хворих на ішемічний інсульт та 14 (28,6 %) хворих на геморагічний інсульт.

У дослідження не були включені особи з гострими запальними, нейродегенеративними, автоімунними захворюваннями, пухлинним процесом, а також із черепно-мозковою травмою і гострим періодом хронічних захворювань. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (донори станції переливання крові), середній вік яких становив $54,25 \pm 0,52$ роки.

Визначення маркерів запалення, а саме: концентрації цитокінів ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-10 (із використанням набору реактивів для кількісного імуноферментного аналізу (ELISA)

відповідного цитокіну виробництва "Diaclone", Франція), С-реактивного протеїну (СРП) (із використанням набору реактивів для кількісного імуноферментного аналізу (ELISA) CRP виробництва DAI, USA), фібриногену (за гравіметричним методом Р.А. Рутберга), кількості лейкоцитів (підрахунок у камері Горяєва) проводили в осіб контрольної групи та у хворих на мозковий інсульт на 1-шу, 10-ту, 21-шу доби спостереження.

Цифрові дані, що були отримані в ході виконання науково-дослідної роботи, опрацювали з використанням програми Microsoft Excel (із програмним забезпеченням AtteStat), що входить до пакету Microsoft Office та пакету програм Statistica 6.0. Опис кожної групи спостережень представлений у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне значення, m – середня похибка середньої величини. Для проведення оцінки вірогідності різниці отриманих результатів щодо вмісту аналізованих маркерів запалення в досліджуваних групах (та порівняння досліджуваних груп із контрольною) використано коефіцієнт вірогідності (t-критерій Стьюдента). Розподіл (дисперсія) у порівнюваних групах був нормальним (гаусівським). Достовірність отриманих результатів оцінювали на рівні вірогідності не менше 95 % ($p < 0,05$). З метою встановлення взаємозв'язку між отриманими даними використано ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r) із перевіркою його достовірності за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що впродовж першої доби захворювання спостерігалось достовірне підвищення вмісту в крові цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10), фібриногену, С-реактивного протеїну при ішемічному та геморагічному інсультах порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,01$). Підвищення рівня СРП, фібриногену відображає реакцію організму на запалення, показуючи гостроту розвитку патологічного процесу на першу добу захворювання. Підвищення рівня цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10) у периферичній крові зумовлене їхнім синтезом активованою мікроглією і клітинами імунної системи, мобілізованими із загальної циркуляції до осередку запалення. Отримані нами результати дослідження співпадають з результатами досліджень за умов експериментальної фокальної ішемії мозку (Wang X. et al., 1995; Yamaski Y. et al., 1995; Varone F. C. et al., 1997), при яких спостерігалось підвищення рівня цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α) з одночасним розвитком запалення в осередку ішемічного ураження. Пошкоджуючий вторинний вплив запалення в осередку ураження може здійснюватися внаслідок підвищення експресії прозапальних генів та адгезії лейкоцитів, що спричиняє мікрovasкулярну обструкцію, тим самим поглиблюючи ішемію, а також продукцією токсичних концентрацій оксиду азоту (Zheng Z., Yenari M. A., 2004).

Порівнюючи вміст маркерів запалення на першу добу різних варіантів мозкового інсульту, ми виявили, що при геморагічному інсульті вірогідно вищий вміст ІЛ-1 β в 1,3 раза ($p < 0,05$), ІЛ-6 – в 1,2 раза ($p < 0,05$), ФНП- α – в 1,2 раза ($p < 0,05$), С-реактивного протеїну – в 1,2 раза ($p < 0,05$), фібриногену – в 1,1 раза ($p < 0,05$), кількості лейкоцитів – в 1,2 раза ($p < 0,01$) та нижчий вміст

ІЛ-10 в 1,6 раза ($p < 0,05$), ніж при ішемічному інсульті. Знижений рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 вказує на меншу активацію протизапальної ланки цитокінової регуляції при геморагічному інсульті, а зростання рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α), гострофазових білків (СРП, фібриногену) та кількості лейкоцитів зумовлене, ймовірно, переважною активацією прозапальної ланки запальної гомеостатичної відповіді.

Отримані нами дані вказують, що розвиток запальної реакції на першу добу захворювання залежить від виду мозкового інсульту та від етіопатогенетичних особливостей його розвитку. Зокрема, запалення при геморагічному інсульті виникає негайно внаслідок безпосереднього попадання компонентів крові в мозок, як наслідок швидшої активації глії (Wang J., Tsirka S. E., 2005), викликаючи тим самим більш сильну запальну відповідь на фоні зниженого синтезу протизапального цитокіну ІЛ-10, у той час, як тієї ж першої доби ішемічного інсульту запалення виникає пізніше через віддалені наслідки ішемії (Скворцова В. И., 2001).

Співставлення маркерів запалення на 10-ту добу різних варіантів мозкового інсульту показало, що при геморагічному інсульті вищий вміст у периферичній крові ІЛ-1 β в 3,4 раза ($p < 0,01$), ІЛ-6 – в 2,9 раза ($p < 0,01$), ФНП- α – в 3,4 раза ($p < 0,01$), кількості лейкоцитів – в 1,1 раза ($p < 0,05$), ніж при ішемічному. Вищий вміст лейкоцитів при геморагічному інсульті, порівняно з ішемічним, може свідчити про участь більшої кількості фагоцитуючих клітин у запальному процесі в мозку внаслідок підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), що узгоджується з твердженням Varone F.C., Feuerstein G.Z. (1999), згідно з яким периферичні мононуклеарні фагоцити, Т-лімфоцити, природні кілери та поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити можуть проникати через ГЕБ і брати участь у запальних процесах мозку. Це, у свою чергу, посилює синтез цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) фагоцитуючими клітинами.

На 21-шу добу спостереження рівень цитокінів був вірогідно вищим (ІЛ-1 β – в 3,3 раза ($p < 0,05$), ІЛ-6 – в 1,2 раза ($p < 0,05$), ФНП- α – в 1,4 раза ($p < 0,05$)) при геморагічному інсульті, ніж при ішемічному, що, можливо, пов'язано з більш посиленою активацією мікроглії.

При ішемічному інсульті показане вірогідне зниження вмісту цитокінів (ІЛ-1 β – в 3,4 раза ($p < 0,01$), ІЛ-6 – в 2,8 раза ($p < 0,01$), ФНП- α – в 3,7 раза ($p < 0,01$)) до 10-ї доби без суттєвої різниці з контролем ($p > 0,05$) та підтриманням на такому рівні до 21-ї доби гострого періоду захворювання. Вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 в 1,5 раза ($p < 0,05$) вірогідно знижувався з 1-ї до 10-ї доби та в 1,3 раза ($p < 0,05$) – з 10-ї до 21-ї доби захворювання, але зберігався підвищеним в 2,9 раза ($p < 0,01$) на 10-ту та в 2,3 раза ($p < 0,01$) на 21-шу доби захворювання порівняно з контрольними значеннями, що, ймовірно, свідчить про активацію факторів захисту у гострому періоді захворювання. Вміст білків гострої фази запальної відповіді (СРП, фібриногену) залишався вірогідно підвищеним на 10-ту (вміст СРП – в 4,9 раза ($p < 0,01$), вміст фібриногену – в 1,6 раза

($p < 0,01$) та 21-шу (вміст СРП – в 5,0 раза ($p < 0,01$), вміст фібриногену – в 1,6 раза ($p < 0,01$)) доби захворювання відносно контролю, а вірогідних відмінностей між 1-ю, 10-ю та 21-ю добами захворювання не було ($p > 0,05$) (рис. 1).

Підвищення вмісту СРП, фібриногену та протизапального цитокіну ІЛ-10 протягом усього гострого періоду (на 1-шу, 10-ту, 21-шу добу) ішемічного інсульту ($p < 0,01$) свідчить про активацію гострофазової відповіді запальної реакції на фоні активації протизапальної ланки цитокінової регуляції. Зниження вмісту цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) на 10-ту добу до рівня показників контрольної групи зі збереженням до завершення гострого періоду захворювання може свідчити, що кульмінація розвитку післяішемічного запалення в осередку ураження припадає на перший тиждень після судинної події, що й узгоджується з загальною уявою про "сценарій" розвитку післяішемічного запалення (Smith C. J. et al., 2004; Гусев Е. И., 2001).

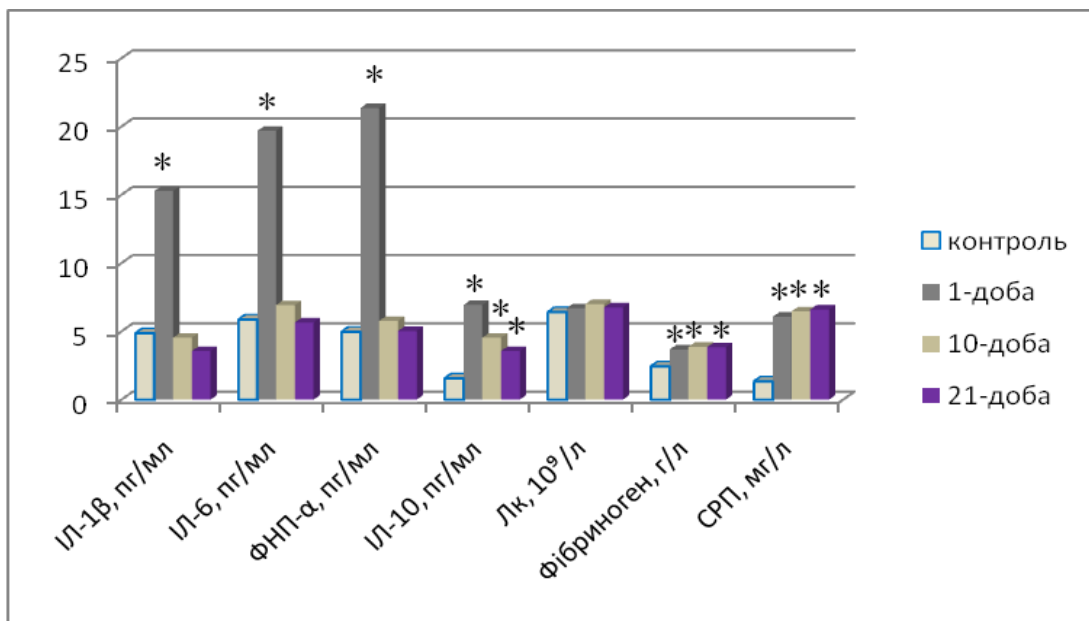


Рис. 1. Зміни вмісту маркерів запалення при ішемічному інсульті в гострому періоді захворювання.

Примітка.* – достовірність відмінностей показників порівняно з контролем.

При геморагічному інсульті на 10-ту добу виявлено тенденцію до зниження абсолютних значень цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10), фібриногену, СРП, кількості лейкоцитів периферичної крові порівняно з першою добою захворювання ($p > 0,05$), але вміст їх залишався вірогідно вищим відносно контрольних значень ($p < 0,01$). Відповідно вміст ІЛ-1 β був вищим в 3,1 раза ($p < 0,01$), ІЛ-6 – в 3,4 раза ($p < 0,01$), ФНП- α – в 3,9 раза ($p < 0,01$), ІЛ-10 – в 2,6 раза ($p < 0,01$), фібриногену – в 1,5 раза ($p < 0,01$), С-реактивного протеїну – в 5,4 раза ($p < 0,01$), кількості

лейкоцитів – в 1,2 раза ($p<0,01$). Отримані нами дані свідчать про підтримання активності запальної відповіді з 1-шої по 10-ту добу при геморагічному інсульті (рис. 2).

При порівнянні вмісту маркерів запалення, що реєструвалися на 10-ту та 21-шу доби при геморагічному інсульті, виявлено вірогідне зниження вмісту ІЛ-1 β в 3,2 раза ($p<0,01$), ІЛ-6 – в 2,8 раза ($p<0,01$), ФНП- α – в 2,8 раза ($p<0,01$), кількості лейкоцитів – в 1,1 раза ($p<0,01$) із несуттєвими відхиленнями від контрольних значень на 21-шу добу захворювання ($p>0,05$). Вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 в 2,5 раза ($p<0,01$) та білків гострої фази запалення ((СРП в 4,9 раза ($p<0,01$), фібриногену в 1,4 раза ($p<0,01$)) на 21-шу добу захворювання був достовірно вищим відносно контрольних значень, а вміст цих маркерів на 10-ту та 21-шу доби практично не відрізнявся ($p>0,05$).

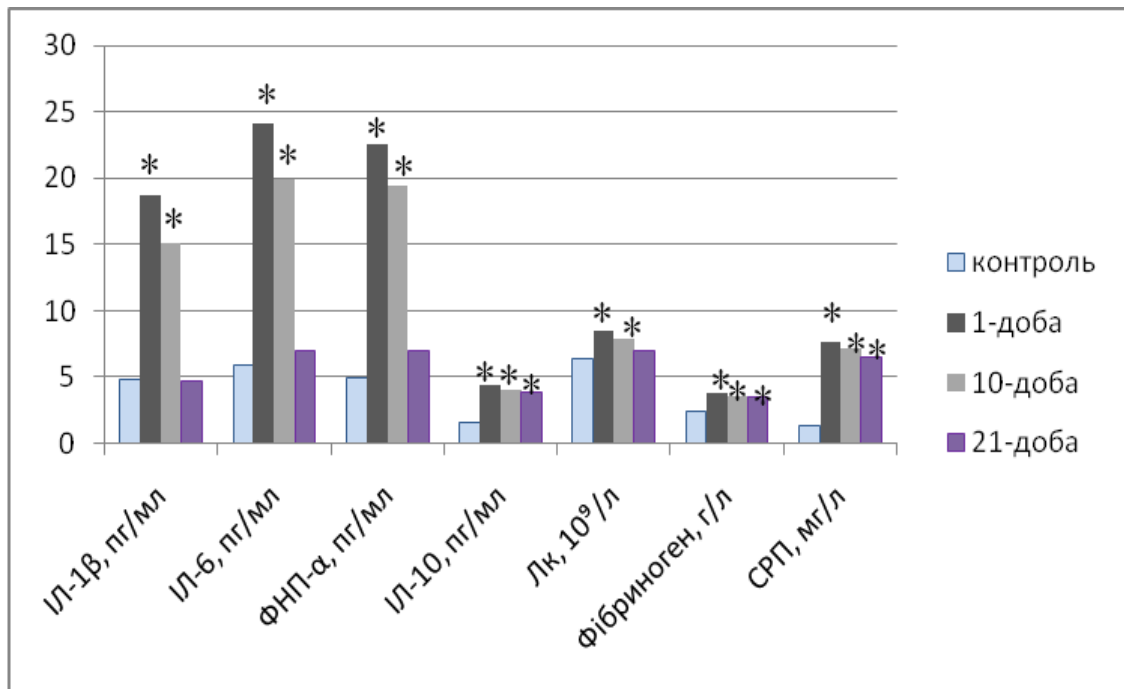


Рис. 2. Зміни вмісту маркерів запалення при геморагічному інсульті у гострому періоді захворювання.

Примітка.* – достовірність відмінностей показників порівняно з контролем.

Отримані дані свідчать про активацію гострофазової запальної відповіді на фоні активації протизапальної ланки цитокінової регуляції, яка триває протягом гострого періоду геморагічного інсульту.

Аналіз змін вмісту маркерів запальної відповіді відносно раннього перебігу захворювання виявив, що в групі хворих із ранньою негативною динамікою неврологічного статусу відмічаються вірогідно вищі рівні: ІЛ-6 – в 2,1 раза ($p<0,01$), ФНП- α – в 1,8 раза ($p<0,01$), СРП – в 2,6 раза ($p<0,01$) при ішемічному інсульті та ІЛ-6 – в 1,9 раза ($p<0,01$), ФНП- α – в 1,8 раза ($p<0,01$), СРП – в

2,6 раза ($p < 0,01$), фібриногену – в 1,5 раза ($p < 0,01$), кількості лейкоцитів – в 1,5 раза ($p < 0,01$) при геморагічному інсульті. При цьому вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 був достовірно вищим у групі хворих із ранньою позитивною динамікою неврологічного статусу при ішемічному інсульті в 3,6 раза ($p < 0,01$) та в 3,9 раза ($p < 0,01$) при геморагічному інсульті. Внесок цитокінів, зокрема ІЛ-6 та ФНП- α , у погіршення протягом 3 діб з моменту розвитку мозкового інсульту може реалізуватися шляхом підвищення адгезії лейкоцитів, що спричиняє мікроваскулярну обструкцію, посилюючи ішемію та поглиблюючи пошкодження мозкової тканини (Zheng Z., Yenari M. A., 2004). Крім цього, у період раннього перебігу геморагічного інсульту можливе розширення гематоми й набряку перигематоми (Labovitz D. L., Sacco R. L., 2001; Fewel M. E. et al., 2003) та прогресування зони вторинного пошкодження із субкритичною перфузією (ішемічної пенумбри), високим ризиком розвитку інфаркту мозку на фоні недостатньої продукції факторів захисту (Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001), у тому числі й вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10. Це є одним із визначальних факторів, які приводять до активнішої запальної реакції, що створює передумови для ранньої негативної динаміки в неврологічному статусі.

У групі хворих, які померли до завершення гострого періоду (21-ї доби), виявлено достовірно вищий рівень ІЛ-6 в 1,9 раза ($p < 0,01$), СРП – в 2,4 раза ($p < 0,01$), кількості лейкоцитів периферичної крові – в 1,3 раза ($p < 0,05$) при ішемічному інсульті та ІЛ-6 в 1,6 раза ($p < 0,01$), ФНП- α – в 1,5 раза ($p < 0,01$), СРП – в 2 раза ($p < 0,01$), фібриногену – в 1,3 раза ($p < 0,01$), кількості лейкоцитів – в 1,2 раза ($p < 0,05$) при геморагічному інсульті.

За сприятливого наслідку захворювання був достовірно вищим рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 в 6,6 раза ($p < 0,01$) при ішемічному інсульті та в 3,6 раза ($p < 0,01$) – при геморагічному інсульті, що вказує на підвищену активацію протизапальної ланки цитокінової регуляції. І в той же час, при фатальному наслідку захворювання, на фоні недостатньої продукції протизапальних агентів спостерігається сильніша активація запальної реакції, як відповідь на некроз мозкової тканини. На це вказує вищий рівень кількості лейкоцитів периферичної крові, гострофазових білків (СРП, фібриногену) та нижчий рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 при фатальному наслідку захворювання порівняно зі сприятливим ($p < 0,05$).

Аналіз вмісту маркерів запалення при різних ступенях тяжкості неврологічних порушень при мозковому інсульті на першу добу показав певну залежність. Зокрема, при ішемічному інсульті вміст цитокіну ІЛ-6 при легкому ступені неврологічних порушень на першу добу вірогідно нижчий, ніж при середньому та тяжкому відповідно у 2,7 раза ($p < 0,01$) та в 3,3 раза ($p < 0,01$). Вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 знижувався при зростанні ступеня неврологічних порушень ($p < 0,01$). Відповідно, при тяжкому ступені неврологічних порушень вміст ІЛ-10 нижчий, ніж при середньому та легкому в 6,7 раза ($p < 0,01$) та в 10,8 раза ($p < 0,01$), а при середньому – достовірно нижчий в 1,6 раза ($p < 0,01$), ніж при легкому. Одночасно вміст СРП,

фібриногену, кількості лейкоцитів периферичної крові підвищувався пропорційно зростанню ступеня тяжкості неврологічних порушень, але достовірної різниці ці відмінності не досягали ($p > 0,05$). Винятком становив середній вміст СРП, який в 1,5 раза ($p < 0,05$) був вищим при тяжкому ступені неврологічних порушень порівняно з легким.

Аналіз кореляційних зв'язків між рівнем маркерів запалення та балом неврологічного порушення виявив позитивну кореляцію рівня ІЛ-6 із балом неврологічного порушення за шкалою NIHSS на першу добу захворювання на ішемічний інсульт ($r = 0,65$ при $p < 0,01$) та від'ємну кореляцію рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 із неврологічними порушеннями ($r = -0,74$ при $p < 0,05$). При цьому слід відзначити, що обернено пропорційна залежність між рівнем протизапального цитокіну ІЛ-10 та балом неврологічного порушення цілком узгоджується з твердженням, згідно якому однією зі складових ступеня тяжкості гострої ішемії мозку може бути відносно низький рівень протизапальних цитокінів порівняно з прозапальними (Скворцова В. И. и др., 1999; Vila N. et al., 2003).

На тлі тяжкого ступеня неврологічних порушень порівняно з середнім у першу добу захворювання на геморагічний інсульт відмічено вірогідно вищий рівень ІЛ-6 в 1,3 раза ($p < 0,05$), ФНП- α – в 1,4 раза ($p < 0,01$), фібриногену – в 1,3 раза ($p < 0,01$), СРП – в 1,5 раза ($p < 0,01$) та кількості лейкоцитів – в 1,2 раза ($p < 0,05$). Окрім цього, виявлено прямий кореляційний зв'язок між балом неврологічних порушень у першу добу захворювання та вмістом ІЛ-6 ($r = 0,37$ при $p < 0,05$), ФНП- α ($r = 0,38$ при $p < 0,05$), кількістю лейкоцитів ($r = 0,44$ при $p < 0,01$), рівнем фібриногену ($r = 0,58$ при $p < 0,01$) та СРП ($r = 0,52$ при $p < 0,01$), що, ймовірно, вказує на важливість ступеня розвитку запальної відповіді при визначенні ступеня тяжкості неврологічних порушень у хворих на геморагічний інсульт.

При мозковому інсульті у першу добу захворювання між окремими маркерами запалення виявлені певні залежності. Зокрема, рівень ІЛ-6 позитивно корелював із рівнем СРП при ішемічному інсульті ($r = 0,43$, $p < 0,01$) та рівнем СРП і фібриногену при геморагічному інсульті (відповідно $r = 0,83$, $p < 0,01$ та $r = 0,59$, $p < 0,01$), що може вказувати на властивість ІЛ-6 індукувати синтез гепатоцитами білків гострої фази та свідчити про ще одну дію ІЛ-6 з ініціацією та потенціюванням гострофазової запальної відповіді.

Рівень ІЛ-6 корелював від'ємно також із рівнем протизапального цитокіну ІЛ-10 (відповідно при ішемічному інсульті $r = -0,70$, $p < 0,01$ та $r = -0,34$, $p < 0,05$ при геморагічному), що може вказувати на взаємозв'язок між прозапальною та протизапальною ланками регуляції цитокінів, і від цього співвідношення залежатиме ступінь розвитку запалення та ступінь тяжкості неврологічних порушень при мозкових інсультах.

Аналіз змін вмісту цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) залежно від початкової тяжкості неврологічних порушень у гострому періоді ішемічного інсульту показав вірогідне зменшення цих трьох медіаторів запалення з 1-ї по 10-ту добу в усіх групах за клінічною тяжкістю та з 10-ї по 21-шу добу у групі з тяжким неврологічним дефіцитом ($p < 0,05$). Водночас, у групах із легким та середнім ступенями тяжкості неврологічних порушень не виявлено вірогідної різниці вмісту цих показників між 10-ю та 21-ю добами ($p > 0,05$). На 10-ту добу відбувається зниження вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α до контрольних рівнів за винятком групи хворих із тяжкими неврологічними порушеннями, де зберігається вірогідно вищий рівень цих медіаторів ($p < 0,05$). Це може свідчити про відсутність прогресування післяішемічних запальних порушень у хворих з легким та середнім ступенями неврологічних порушень, що, ймовірно, відображає незначний об'єм пошкодження мозкової тканини.

Виявлена варіабельність вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10 у гострому періоді ішемічного інсульту при різних ступенях тяжкості неврологічних порушень. Зокрема, при легкому ступені неврологічних порушень відбувалося зниження вмісту ІЛ-10 між 1-ю та 10-ю добами, а при тяжкому ступені – підвищення ($p < 0,01$). Надалі ж, між 10-ю та 21-ю добою у цих же групах спостереження не відбувалися значимі зміни рівня ІЛ-10 ($p > 0,05$). Не спостерігалось суттєвих змін вмісту ІЛ-10 також у групі хворих із середньою тяжкістю захворювання між 1-ю та 10-ю добами, а між 10-ю та 21-ю добами в цій групі хворих вміст ІЛ-10 знижувався ($p < 0,05$). Поступове зниження вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10, ймовірно, зумовлене ефективністю протизапальної ланки цитокінової регуляції, яка чітко проявляється між 1-ю та 10-ю добами при легкому ступені тяжкості неврологічних порушень та між 10-ю та 21-ю добами при середньому ступені тяжкості неврологічних порушень, а динамічне підвищення між 1-ю та 10-ю добами при тяжкому ступені неврологічних порушень пов'язане, мабуть, з активацією протизапальної ланки цитокінової регуляції.

Динаміка вмісту СРП у групі з тяжким неврологічним дефіцитом між 1-ю та 10-ю добами проявляється вірогідним зростанням показника ($p < 0,05$), що, можливо, пов'язане з прогресуванням післяішемічної гострофазової відповіді. А в групах із легким та середнім ступенями неврологічних порушень як між 1-ю та 10-ю добами, так і між 10-ю та 21-ю добами вірогідної динаміки показника не виявлено ($p > 0,05$).

У гострому періоді геморагічного інсульту вміст цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α при початковому середньому ступені тяжкості неврологічних порушень з 1-ї по 10-ту добу та з 10-ї по 21-шу добу вірогідно зменшувався ($p < 0,05$). У разі ж тяжких неврологічних розладів вірогідних змін рівнів даних цитокінів з 1-ї по 10-ту добу не спостерігалось ($p > 0,05$), проте відбувалося вірогідне зменшення їхньої концентрації з 10-ї по 21-шу добу ($p < 0,05$). Ми вважаємо, що зменшення концентрації цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α) на 10-ту добу від моменту розвитку

геморагічного інсульту, порівняно з першою добою, свідчить про відсутність прогресування запалення у хворих із середнім ступенем неврологічних порушень, що, ймовірно, вказує на сформований об'єм пошкодження мозкової тканини, на відміну від хворих із тяжким ступенем неврологічних порушень, де змін тих же цитокінів між 1-ю та 10-ю добами не спостерігалось. Це, можливо, є наслідком подальшого формування гематоми протягом раннього терміну перебігу захворювання і, відповідно, об'ємом пошкодження мозкової тканини.

Водночас, незалежно від ступеня тяжкості неврологічних порушень, при геморагічному інсульті не було суттєвих змін протизапального цитокіну ІЛ-10 в жодному з періодів спостереження. Відсутність позитивного впливу приросту концентрації ІЛ-10 у гострому періоді геморагічного інсульту може бути пов'язана з відносно недостатньою кількістю ІЛ-10 внаслідок гіперпродукції прозапальних цитокінів.

Не спостерігалися також зміни вмісту СРП як між 1-ю та 10-ю добами, так і між 10-ю та 21-ю, незалежно від ступеня тяжкості неврологічних порушень.

Підсумовуючи результати проведених нами досліджень, слід відзначити, що розвиток запальної реакції виникає вже на 1-шу добу при ішемічному та геморагічному варіантах мозкового інсульту і відіграє важливу роль у пошкодженні мозкової тканини, характеризуючи ступінь тяжкості неврологічних порушень, перебіг та наслідок захворювання.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і наукове вирішення актуального науково-практичного завдання – з'ясування механізмів розвитку запальної реакції та її особливостей в динаміці гострого періоду (на 1-шу, 10-ту й 21-шу доби) при ішемічному та геморагічному інсультах шляхом визначення активності окремих маркерів запалення та їх взаємозв'язку з тяжкістю неврологічних порушень, перебігом і фатальними наслідками.

1. У динаміці гострого періоду мозкових інсультів ішемічного та геморагічного генезу (на 1-шу, 10-ту та 21-шу доби) спостерігається підвищення вмісту білків гострої фази запалення (С-реактивного протеїну, фібриногену) та протизапального цитокіну ІЛ-10. За ішемічного та геморагічного варіантів інсульту вміст даних маркерів запалення відрізняється тільки на 1-шу добу захворювання.

2. Розвиток запальної реакції пов'язаний з етіопатогенетичними особливостями мозкового інсульту. Запальна відповідь, яка виникає вже на 1-шу добу, що підтверджується збільшенням у периферичній крові вмісту маркерів запалення, при геморагічному інсульті є суттєвішою, ніж при ішемічному (вміст ІЛ-1 β вищий в 1,3 рази ($p < 0,05$), ІЛ-6 – в 1,2 рази ($p < 0,05$), ФНП- α – в 1,2 рази

($p < 0,05$), С-реактивного протеїну – в 1,2 раза ($p < 0,05$), фібриногену – в 1,1 раза ($p < 0,05$), кількість лейкоцитів – в 1,2 раза ($p < 0,01$)).

3. Ступінь тяжкості неврологічних порушень, перебіг та наслідок мозкових інсультів залежить від інтенсивності запальної реакції. За умов гіперпродукції прозапальних та недостатньої продукції протизапальних медіаторів спостерігається відсутність позитивної динаміки в неврологічному статусі та несприятливі наслідки захворювання.

4. На першу добу розвитку ішемічного інсульту вміст ІЛ-6 у периферичній крові позитивно корелює зі ступенем неврологічного порушення за шкалою NIHSS ($r = 0,65$, $p < 0,01$), та обернено – зі вмістом ІЛ-10 ($r = - 0,74$, $p < 0,05$). При геморагічному інсульті на першу добу позитивно корелюють зі ступенем неврологічного порушення за шкалою NIHSS: вміст ІЛ-6 ($r = 0,37$, $p < 0,05$), ФНП- α ($r = 0,38$, $p < 0,05$), С-реактивного протеїну ($r = 0,52$, $p < 0,01$), фібриногену ($r = 0,58$, $p < 0,01$) та кількість лейкоцитів у периферичній крові ($r = 0,44$, $p < 0,01$).

5. За обох видів гострого порушення мозкового кровообігу виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-6 та С-реактивного протеїну (при ішемічному інсульті $r = 0,43$, $p < 0,01$, при геморагічному інсульті $r = 0,83$, $p < 0,01$) та зворотній кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-6 та ІЛ-10 (при ішемічному інсульті $r = - 0,70$, $p < 0,01$, при геморагічному інсульті $r = - 0,34$, $p < 0,05$). При геморагічному інсульті встановлено також прямий кореляційний зв'язок між вмістом С-реактивного протеїну та фібриногену ($r = 0,60$ при $p < 0,01$), ІЛ-6 та фібриногену ($r = 0,59$ при $p < 0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Визначення рівня маркерів запалення, зокрема цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10) білків гострої фази (СРП, фібриногену), кількості лейкоцитів у периферичній крові на першу добу мозкового інсульту має важливе прогностичне значення і може служити додатковим діагностичним критерієм для оцінки динаміки неврологічного статусу та ступеня тяжкості клінічного перебігу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вплив гострої фокальної ішемії мозку на продукцію протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 / А. С. Кость, Б. Д. Луцик, М. С. Білобрин, Л. Є. Лаповець // Львівський медичний часопис. – 2009. – № 1. – С. 7–9. (Здобувачем проведено визначення ІЛ-10 в групах дослідження, статистичне опрацювання, аналіз отриманих результатів, підготовку статті до друку).

2. Прогностичне значення маркерів запалення у хворих із ішемічним інсультом / А. С. Кость, М. С. Білобрин, Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець // Практична медицина. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 61–65. (Здобувачем проведено визначенням маркерів запалення в групах дослідження, статистичне опрацювання, аналіз отриманих результатів, підготовку статті до друку).
3. Цитокіновий профіль у динаміці гострого періоду ішемічного інсульту / А. С. Кость, Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець, М. С. Білобрин // Фізіологічний журнал. – 2010 – Т. 56, № 1. – С. 87–90. (Здобувачем проведено визначенням маркерів запалення в групах дослідження, статистичне опрацювання, аналіз отриманих результатів, підготовку статті до друку).
4. Запальна реакція та прогностичне значення маркерів запалення у хворих із геморагічним характером мозкового інсульту / А. С. Кость, М. С. Білобрин, Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець // Лабораторна діагностика. – 2010. – Т. 52, № 2. – С. 11–15. (Здобувачем проведено визначенням маркерів запалення в групах дослідження, статистичне опрацювання, аналіз отриманих результатів, підготовку статті до друку).
5. Кость А. С. Динаміка змін цитокінів у гострому періоді внутрішньомозкового крововиливу / А. С. Кость // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – Вип. 2. – С. 86–89.
6. Кость А. С. Запальна відповідь при різному характері мозкового інсульту в гострому періоді захворювання / А. С. Кость, Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 215–219. (Здобувачем проведено визначенням маркерів запалення в групах дослідження, статистичне опрацювання, аналіз отриманих результатів, підготовку статті до друку).
7. Луцик Б. Д. Запальна реакція, як механізм вторинного пошкодження головного мозку при мозкових інсультах / Б. Д. Луцик, А. С. Кость // Лабораторна діагностика. – 2008. – Т. 45, № 3. – С. 72–74. (Здобувачем проведено інформаційний пошук, аналіз та огляд літератури, підготовку статті до друку).
8. Кость А. С. Діагностика і прогностичне значення визначення цитокінового профілю у хворих із ішемічним інсультом / А. С. Кость // Імунологія та алергологія. – 2009. – № 2–3. – С. 167–168.
9. Кость А. С. Діагностика і прогностичне значення визначення С-реактивного протеїну у хворих із ішемічним та геморагічним інсультом / А. С. Кость // Актуальні питання неврології, психіатрії та наркології : Науковий симпозіум та пленум науково-практичного товариства неврологів, психіатрів та наркологів України, 2-3 грудня 2009 р. : зб. матеріалів конф. – Київ, 2010. – С. 57–58.
10. Кость А. С. Взаємозв'язок маркерів запальної відповіді з неврологічним порушенням при ішемічному характері мозкового інсульту / А. С. Кость // Імунологія та алергологія. – 2010. – № 1. – С. 139.

11. Кость А. С. Взаємозв'язок маркерів запалення з неврологічним порушенням при геморагічному характері мозкового інсульту / А. С. Кость, Б. Д. Луцик // XIII Конгрес СФУЛТ 30 вересня – 03 жовтня 2010 р. : збірник матеріалів конф. – Львів-Київ-Чикаго, 2010. – С. 344. (Здобувачем проведено визначенням маркерів запалення в групах дослідження, статистичне опрацювання, аналіз отриманих результатів, підготовку матеріалу до друку).

12. Kost A. The inflammatory response in stroke / A. Kost, B. Lutsyk, L. Lapovets // *Clinical Chemistry*. – 2010. – Vol. 56, № 6, Suppl. – P. 145–146. (Здобувачем проведено визначенням маркерів запалення в групах дослідження, статистичне опрацювання, аналіз отриманих результатів, підготовку матеріалу до друку).

АНОТАЦІЯ

Кость А.С. Особливості змін маркерів запалення у хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Державний вищий навчальний заклад “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України. – Тернопіль, 2011.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей розвитку запальної реакції при ішемічному та геморагічному мозкових інсультах у гострому періоді захворювання на підставі дослідження змін маркерів запалення, їхнього взаємозв'язку з тяжкістю та перебігом неврологічних порушень, фатальними наслідками. Дослідження проведено у 53 пацієнтів з ішемічним та 49 пацієнтів з геморагічним інсультами на 1-шу, 10-ту, 21-шу доби гострого періоду захворювання.

Показано, що при мозковому інсульті розвиток запальної реакції відіграє важливу роль у патогенезі пошкодження тканини мозку та пов'язаний з патогенетичними особливостями варіанту мозкового інсульту. Виявлено відмінність змін маркерів запалення між 1-ю, 10-ю, 21-ю добами захворювання при ішемічному та геморагічному інсультах.

Доведено, що ступінь тяжкості неврологічних порушень, перебіг та наслідок мозкового інсульту залежать від інтенсивності запальної реакції. Встановлено, що при відсутності позитивної динаміки в неврологічному статусі та несприятливому наслідку захворювання відбувається дисбаланс у запальному каскаді з гіперпродукцією прозапальних та недостатньою продукцією протизапальних медіаторів.

Виявлено маркери запалення, які є інформативними для оцінки динаміки неврологічного статусу та ступеня тяжкості клінічного перебігу в периферичній крові на 1-шу добу з моменту розвитку мозкового інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, маркери запалення, цитокіни, білки гострої фази.

АННОТАЦІЯ

Кость А.С. Особенности изменений маркеров воспаления у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Государственное высшее учебное заведение “Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского” МЗ Украины. – Тернополь, 2011.

Диссертационная работа посвящена изучению особенностей развития воспалительной реакции при ишемическом и геморрагическом мозговых инсультах в остром периоде заболевания на основании выявленных изменений содержания маркеров воспаления, их взаимосвязи с тяжестью и динамикой неврологических нарушений, фатальными исходами.

Исследование проведено у 53 пациентов с ишемическим и 49 пациентов с геморрагическим инсультами на 1-е, 10-е, 21-е сутки острого периода заболевания. Определено содержание маркеров воспаления, а именно: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, С-реактивного протеина, фибриногена, количества лейкоцитов в периферической крови у лиц контрольной группы (доноры станции переливания крови) и у больных с мозговыми инсультами. В исследование не были включены лица с острыми воспалительными, нейродегенеративными, аутоиммунными заболеваниями, опухолевым процессом, а также с черепно-мозговой травмой и острым периодом хронических заболеваний.

Показано, что развитие воспалительной реакции играет важную роль в патогенезе повреждения мозговой ткани при разных вариантах инсультов и связано с их патогенетическими особенностями.

Установлено, что воспалительная реакция при мозговых инсультах возникает уже на 1-е сутки заболевания. Выявлены различия в изменениях уровней маркеров воспаления между 1-ми, 10-ми, 21-ми сутками заболевания при ишемическом и геморрагическом инсультах.

Исследовано, что в динамике острого периода ишемического и геморрагического инсультов (на 1-е, 10-е, 21-е сутки) наблюдается повышение содержания белков острой фазы воспаления (С-реактивного протеина, фибриногена), противовоспалительного цитокина ИЛ-10. При различных вариантах мозгового инсульта содержание данных маркеров воспаления отличается только на 1-е сутки заболевания.

Установлено, что содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α на 10-е сутки при ишемическом инсульте снижается, а при геморрагическом – остается повышенным.

Доказано, что степень тяжести неврологических нарушений, течение и последствия мозгового инсульта зависят от интенсивности воспалительной реакции. При отсутствии положительной динамики в неврологическом статусе и неблагоприятном исходе заболевания наблюдается дисбаланс в воспалительном каскаде с гиперпродукцией провоспалительных и недостаточной продукцией противовоспалительных медиаторов. В случае положительной клинической динамики и исхода заболевания сбалансированное взаимодействие провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, которое ограничивает развитие воспалительной реакции, способствует адекватному восстановлению неврологических функций.

Установлена информативность определения уровня цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10), белков острой фазы (С-реактивного протеина, фибриногена), количества лейкоцитов периферической крови на 1-е сутки мозгового инсульта для прогноза динамики неврологического статуса и степени тяжести клинического течения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, маркеры воспаления, цитокины, белки острой фазы.

ANNOTATION

Kost A.S. The peculiarities of changes of inflammation markers in patients with acute disorders of cerebral blood circulation. – Manuscript.

The dissertation for obtaining the scientific degree of candidate of medical sciences on speciality 14.03.04. – pathological physiology. – State higher educational establishment "I.Ya. Horbachevsky Ternopil state medical university" of Ukraine's MPH, Ternopil, 2011.

Dissertation is devoted to the study of peculiarities of the inflammatory response in ischemic and hemorrhagic stroke in the dynamics of the acute illness, and their relationship with the severity of neurological disorders, current, fatal consequences. The study was conducted in 53 patients with ischemic and 49 patients with hemorrhagic stroke on the 1-st, 10-th, 21-th day of the acute period of illness.

It has been shown that the development of the inflammatory response plays an important role in the pathogenesis of brain damage in stroke and related to the pathogenetic features of variant stroke.

Proved that the severity of neurological disorders, course and consequences of stroke depend on the development of inflammatory reaction. Investigated, in the absence of positive dynamics in the neurological status and adverse outcomes have occurred imbalance in the inflammatory cascade with hyperproduction of proinflammatory mediators and inadequate production of anti-inflammatory.

Identified markers of inflammation, which are informative for the assessment of neurological status and the severity of clinical course in the peripheral blood on the first day of stroke.

Key words: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, inflammatory markers, cytokines, proteins of acute phase.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр

ІЛ – інтерлейкін

СРП – С-реактивний протеїн

ФНП- α – фактор некроза пухлини-альфа