ISSN 1998-4235 (Print) • ISSN 2522-1183 (Online)
Український неврологічний журнал.— 2020.— № 1—2.— С. 13—19.
DOI: https://doi.org/10.30978/UNJ2020-1-13
УДК 616.831-005.4:612.017.1

С. М. СТАДНІК, О. В. САЙКО

Військово-медичний клінічний центр
Західного регіону, Львів

Особливості запально-метаболічного профілю пацієнтів у гострий період ішемічного інсульту

Мета — проаналізувати показники ліпідного спектра крові та неспецифічного системного запалення у пацієнтів у гострий період ішемічного інсульту, встановити взаємозв'язок між концентрацією цитокінів у плазмі крові та виживанням пацієнтів з ішемічним інсультом.

Матеріали і методи. У клінічне дослідження залучено 151 пацієнта (середній вік — (61,5 ± 8,2) року), яких розподілили на дві групи: 1-шу — 85 осіб із гострим ішемічним інсультом, 2-гу групу — 66 пацієнтів з хронічною ішемією мозку. В усіх пацієнтів оцінювали запально-метаболічний статус за вмістом у периферичній крові ліпідів, загального фібриногену, С-реактивного білка (С-РБ) і цитокінів (інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і фактор некрозу пухлини α (ФНП-α)). Аналізували кореляції зазначених параметрів один з одним і з вираженістю неврологічного дефіциту за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Результати. У пацієнтів обох груп виявили зміни ліпідного спектра крові, характерні для атерогенезу, які були статистично значущо більш виражені при ішемічному інсульті. У пацієнтів 1-ї групи відзначено підвищення рівня фібриногену ($p = 0,04$), що вказує на збільшення активності коагуляційного гемостазу. Вивчення цитокінової системи у гострий період інсульту виявило гіперпродукцію С-РБ ($p < 0,001$) і прозапальних цитокінів ($p < 0,001$). Високий рівень С-РБ і низькі концентрації ІЛ-6 та ФНП-α взаємопов'язані з вираженим неврологічним дефіцитом у гострий період інсульту. У пацієнтів з летальним наслідком внаслідок інсульту рівень ІЛ-6 ($p < 0,001$) і ФНП-α ($p < 0,001$) були нижчими, а вміст С-РБ ($p < 0,001$) — вищим порівняно з пацієнтами з інсультом, котрі вижили. Визначено граничні значення концентрації С-РБ ($\geq$ 24 мг/л), ІЛ-6 ($\leq$ 57 пг/л) і ФНП-α ($\leq$ 42 пг/л) у крові пацієнтів з інсультом.

Висновки. Отримані результати свідчать про потенційне значення вимірювання вмісту С-РБ, ІЛ-6 і ФНП-α у поліпшенні стратифікації ризику летального наслідку у пацієнтів з ішемічним інсультом.

Ключові слова: ішемічний інсульт, ліпідограма, фібриноген, цитокіновий баланс, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини α, С-реактивний білок.

Актуальність вивчення ішемічного інсульту (ІІ) зумовлена його значною поширеністю та високою частотою спричиненої ним смертності (1 випадок на 1 тис. населення на рік). Стійка втрата працездатності населення після інсульту посідає перше місце серед причин інвалідності — 3,2 випадку на 10 тис. населення [11]. У структурі церебральних інсультів в Україні переважають ІІ, частка яких становить до 80 %. Ішемічний інсульт є результатом різних за характером патологічних станів системи кровообігу (судин, серця, системи крові). Виявлено різноманіття механізмів його розвитку (концепція патогенетичної гетерогенності ІІ) [3]. Виявлення осіб з підвищеним ризиком інсульту — одна з найважливіших соціальних проблем сучасної медицини [5].

Останніми роками у світовій медичній науці зростає інтерес до дослідження ролі чинників запалення в патогенезі інсульту, а також до прогнозування ризику первинних і вторинних цереброваскулярних катастроф за рівнем запальних маркерів у різних популяціях. У зв'язку з цим важливим

© С. М. Стаднік, О. В. Сайко, 2020

Стаття надійшла до редакції 18 травня 2020 р.

Стаднік Сергій Миколайович, д. мед. н., начальник відділення реанімації та інтенсивної терапії кардіологічної клініки
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9987-7069
E-mail: deporss76@gmail.com

завданням є дослідження ролі запальних реакцій, які оцінюють за рівнем С-реактивного білка (С-РБ) і фібриногену, а також деяких поширених системних інфекцій в ураженні стінки судин у пацієнтів у гострий період інсульту [2].

Запалення є неспецифічною захисною реакцією організму на пошкодження тканини та основою більшості патологічних процесів. Однією з груп модуляторів запалення та імунної відповіді є цитокіни [6].

Інтенсивність енергетичного обміну в мозку забезпечується високою швидкістю дихання (споживання кисню), а також найвищим порівняно з іншими органами споживанням глюкози з крові. Для кори великих півкуль ці показники найбільші. Обмеженість мозку у вуглеводних запасах і здатності використовувати інші субстрати окиснення зумовлює вразливість нейронів кори навіть у разі короткочасних локальних порушень церебральної гемодинаміки. Зазвичай ділянка ішемії неоднорідна за змінами, які в ній виникають. Її центральна частина містить переважно загиблі клітини, до неї прилягає зона функціонально пригнічених, але життєздатних клітин. Під час гемодинамічного кризу мікроглія і астроцити активуються та проліферують, запускається каскад гемодинамічних, іонних і метаболічних змін. Відносно некротизованого мікровогнища розвивається запальна реакція, що супроводжується посиленим утворенням і виділенням прозапальних цитокінів не лише клітинами мозку всіх типів, а і клітинами, котрі інфільтруються та накопичуються в ішемічному вогнищі: поліморфноядерними лейкоцитами, моноцитами/макрофагами. Їх проникнення у вогнище разом із сироватковими білками є результатом ішемічного пошкодження гематоенцефалічного бар'єра [21].

Мікроішемічні епізоди, які рецидивують, через прогресування і накопичення пошкоджень мозку не менш небезпечні, ніж гострий великовогнищевий інсульт, оскільки зумовлюють хронічну підтримку активації глії, астроцитів і запального процесу. Початкова запальна реакція та прозапальні цитокіни, які виділяються при її розвитку через недостатньо збалансовану регуляцію, можуть спричинити загибель не лише клітин, які втратили життєздатність, навколо ішемічного вогнища, а і здорових, що призводить до виділення прозапальних цитокінів та встановлення поширеного самопідтримувального циклу: загибель клітин — запальна реакція [14]. Прозапальний і проавтоімунний статус імунної системи у літньому віці спричиняють самопоширення такого циклу. Тому церебральна ішемія, супутня гіпертонічній хворобі, атеросклерозу або цукровому діабету, прогресуючи, може рано призвести до порушення когнітивних функцій та інших виявів вищої психічної діяльності — задовго до виникнення структурно-функціональних розладів, які виявляють сучасними методами нейровізуалізації [17].

Останніми роками опубліковано результати великої кількості досліджень, які розширили уявлення про участь імунозапальних процесів у патогенезі ІІ. При формуванні інфарктних змін у тканині мозку виникає дисбаланс цитокінового статусу з дефіцитом захисних протизапальних інтерлейкінів і трофічних чинників [8, 9].

Активована ішемією мікроглія і астроцити продукують низку прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ІЛ-1α, фактор некрозу пухлини α (ФНП-α), хемокіни), а також інші потенційно токсичні молекули (оксид азоту (NO), простаноїди) [10, 12, 13]. Підвищення продукції прозапальних цитокінів, насамперед ІЛ-1 та ІЛ-6, спричиняє активацію синтезу клітинами печінки білків гострої фази (С-РБ, фібриногену, феритину), які поряд з іншими клітинними (лейкоцити, нейтрофіли, лімфоцити) і молекулярними (прозапальні цитокіни, хемокіни, металопротеїнази) чинниками є маркерами системної запальної відповіді [7, 15, 16, 20]. Незважаючи на успіхи у вивченні патофізіологічних механізмів атерогенезу та ішемії мозку, клінічне значення маркерів системного запального процесу при ішемічних порушеннях мозкового кровообігу, зумовлених атеросклерозом екстракраніальних артерій, недостатньо вивчено.

Основні прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α) активуються та синтезуються вже через годину після ІІ [14]. Вони спричиняють запальну реакцію і можуть діяти як хемоатрактанти для лейкоцитів, сприяючи їх проникненню крізь гематоенцефалічний бар'єр. Також спостерігається активація адгезійних молекул і тканинних металопротеїназ [18, 19].

С-реактивний білок — один з найчутливіших та ранніх індикаторів початкового запалення, який відіграє важливу роль у патогенезі атеросклеротичних ушкоджень. Рівень С-РБ у плазмі крові дає змогу прогнозувати повторний інфаркт міокарда. Поліморфізм 1059 G>C асоційований з атеросклерозом [4].

У фундаментальному клінічному дослідженні, проведеному у Колумбійському університеті та госпіталі Нью-Йорка, отримано дані, що запальні механізми відіграють центральну роль у патогенезі та прогресуванні атеросклерозу, відриві бляшки, тромбозі та інсульті. Запальні біомаркери, зокрема С-РБ, ідентифіковано як показники першого інсульту і прогнозу після інсульту. На думку дослідників, терапія розувастатином у здорових пацієнтів з підвищеним рівнем високочутливого С-РБ може знизити ризик першого інсульту на 50 %. Припускають, що інфекції можуть призводити до запалення і підвищення ризику інсульту. Хоча окремий інфекційний агент, імовірно, не буде ідентифіковано як пряму причину атеросклерозу, наслідки багаторазових хронічних інфекцій можуть бути пов'язані з ризиком розвитку інсульту і атеросклерозу сонних артерій. Гострі інфекції були пусковим механізмом інсульту в епідеміологічних дослідженнях. Необхідно провести додаткові дослідження, щоб визначити роль протизапальної терапії у профілактиці інсульту [15].

Наведене вище свідчить про наявність взаємозв'язку між традиційними чинниками ризику, запальними механізмами, тромбозом та інсультом [1]. Незважаючи на численні дослідження, ця тематика залишається маловивченою і потребує аналізу та дослідження.

Мета роботи — проаналізувати показники ліпідного спектра крові та неспецифічного системного запалення у пацієнтів у гострий період ішемічного інсульту, встановити взаємозв'язок між концентрацією цитокінів у плазмі крові та виживанням пацієнтів з ішемічним інсультом.

Матеріали і методи

Обстежено 85 пацієнтів (71 чоловіка і 14 жінок) з гострим ІІ (1-ша група), які перебували на лікуванні у нейрореанімаційному і ангіоневрологічному відділеннях Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів). Вік пацієнтів становив від 31 до 87 років (середній вік — (61,4 ± 8,2) року). У 31 (36,5 %) пацієнта діагностовано інсульт у басейні лівої середньої мозкової артерії, у 30 (35,3 %) — у басейні правої середньої мозкової артерії, у 24 (28,2 %) — у вертебробазилярному басейні.

Групу порівняння (2-га група) утворили 66 пацієнтів (52 чоловіки і 14 жінок) з хронічною ішемією мозку (ХІМ). Середній вік хворих — (61,6 ± 8,5) року.

Як кінцеву точку аналізували випадки інсульту із летальним наслідком, який стався протягом 365 діб після ІІ. На підставі цього пацієнтів розділено на дві групи — ті, хто вижив (n = 73), і ті, хто помер протягом зазначеного періоду (n = 12).

Клінічні діагнози ІІ і ХІМ встановлювали на підставі анамнестичних даних, оцінки суб'єктивної і об'єктивної неврологічної симптоматики та результатів додаткових методів обстеження (дуплексне сканування магістральних артерій голови, комп'ютерна томографія головного мозку) відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду. Тяжкість неврологічної симптоматики, оцінена за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)), становила в середньому (8,9 ± 0,7) бала.

Критерії вилучення хворих із дослідження: онкологічні, автоімунні захворювання, інфаркт міокарда в анамнезі, гострі інфекційні захворювання, хірургічні операції, прийом препаратів імуносупресивної дії щонайменше за 12 міс до забору крові. Всі пацієнти підписали інформовану згоду здати кров для проведення дослідження.

Оцінювали запально-метаболічний статус за вмістом ліпідів, загального фібриногену, С-РБ і цитокінів у периферичній крові. В усіх пацієнтів вміст у крові загального холестерину (ЗХС) (норма ≤ 5,2 ммоль/л), тригліцеридів (ТГ) (норма ≤ 1,8 ммоль/л), ХС ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) (норма > 1,45 ммоль/л у чоловіків і > 1,68 ммоль/л у жінок) визначали ферментативним колориметричним методом на біохімічному аналізаторі «Humastar 300» (Німеччина) за загальноприйнятими методиками для виявлення дисліпідемії та оцінки типу порушень ліпідного обміну. Рівень ХС ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) розраховували за формулою Фридвальда: ХС ЛПНГ = ЗХС – ХС ЛПВГ – ТГ : 2,2 (норма ≤ 2,59 ммоль/л). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою А. Н. Клімова: КА = (ЗХС – ХС ЛПВГ) : ХС ЛПВГ (норма — 1,5—3,0 одиниць).

Вміст цитокінів (ІЛ-6, ФНП-α) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу на біохімічному аналізаторі «Immulite 1000» (Siemens AG, Німеччина). Рівень ФНП-α у сироватках здорових донорів становить < 6,0 пг/мл, у середньому — 0,5 пг/мл, ІЛ-6 < 10,0 пг/мл, у середньому — 2,0 пг/мл. Рівень С-РБ визначали імунотурбодиметричним методом на біохімічному аналізаторі «Cobas Integra 400 plus» (Roche, Швейцарія). В нормі концентрація С-РБ у сироватці крові не перевищує 1 мг/л.

Використовували пакети прикладних програм Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc, США, 2012) відповідно до рекомендацій з обробки результатів медико-біологічних досліджень.

Результати та обговорення

У пацієнтів обох груп виявлено зміни, характерні для атерогенезу: підвищення в крові рівня ЗХС, ХС ЛПНГ, КА та зниження вмісту ХС ЛПВГ. Зокрема гіперхолестеринемію визначили у 139 (92 %) пацієнтів, гіпертригліцеридемію — у 130 (86,1 %), гіперхолестеринемію за ЛПНГ — у 148 (98 %), гіпохолестеринемію за ЛПВГ (гіпо-ХС ЛПВГ) — у 88 (58,3 %) пацієнтів. Загалом «ліпідна тріада» (гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія за ЛПНГ і гіпо-ХС ЛПВГ) виявлено у 57 (40,4 %) пацієнтів.

При дослідженні ліпідного спектра крові у пацієнтів 1-ї групи рівень ЗХС перевищував показник пацієнтів 2-ї групи на 9,8 %, ХС ЛПНГ — на 17,6 %, ТГ — на 20,6 %, КА — на 35 %, вміст ХС ЛПВГ був на 33,6 % нижче показника 2-ї групи (табл. 1).

Статистично значуще підвищення ХС ЛПНГ разом з підвищенням ЗХС вказує на наявність дисліпідемії IIб класу за класифікацією D. Fredrickson та свідчить про високу атерогенність цієї дисліпідемії. Зниження вмісту антиатерогенного ХС ЛПВГ у пацієнтів обох груп значно підвищує ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень.

У 1-й групі підвищення концентрації С-РБ > 1 мг/л виявили у 80 (94,1 %) пацієнтів: помірне підвищення (1,1—3,0 мг/л) — у 25 (31,3 %), значне (> 3 мг/л) — у 55 (68,7 %). Середній вміст С-РБ у сироватці крові у пацієнтів 1-ї групи був різко підвищеним, перевищуючи показник пацієнтів 2-ї групи в 3,5 разу ($p < 0,001$) (табл. 2). Рівень С-РБ від 1,1 до 3,0 мг/л вважали помірно підвищеним, оскільки він асоціюється із середнім

ризиком розвитку судинних ускладнень. Концентрацію > 3 мг/л розцінювали як підвищений ризик судинних ускладнень.

У пацієнтів 1-ї групи відзначено статистично значуще підвищення рівня загального фібриногену, що насамперед вказує на збільшення активності коагуляційного гемостазу. Підвищення вмісту загального фібриногену поряд зі статистично значущим підвищенням рівня С-РБ слід розцінювати як чинник запалення, що є додатковим предиктором розвитку цереброваскулярних ускладнень та потребує підвищеної уваги і терапевтичної корекції. В 1-й групі рівень загального фібриногену перевищував показник 2-ї групи в 1,45 разу (p = 0,04).

У пацієнтів 1-ї групи рівень прозапальних цитокінів у циркулюючій крові був статистично значущо вищим, ніж у 2-й групі: ІЛ-6 — у 2,4 разу (p < 0,001), ФНП-α — у 2,6 разу (p < 0,001) (див. табл. 2). Значне підвищення концентрації цитокінів у плазмі крові пацієнтів з ХІМ можна пояснити важливим значенням в її патогенезі артеріальної гіпертензії, вікових та атеросклеротичних змін.

Підвищення рівня фібриногену і С-РБ відображує негайну активацію запальної відповіді на рівні всього організму, а збільшення вмісту цитокінів (ІЛ-6 та ФНП-α) зумовлене синтезом їх активованою мікроглією і клітинами імунної системи, мобілізованими із загальної циркуляції до вогнища запалення, внаслідок підвищеної проникності гематоенцефалічного бар'єра.

Таким чином, при ішемічному інсульті спостерігаються метаболічні порушення, а також системні зміни в регуляторних механізмах, зокрема у цитокіновій ланці, що може спричинити прогресування атеросклерозу і атеротромбозу та підвищення ризику розвитку повторних судинних катастроф.

При аналізі кореляційних зв'язків установили прямо пропорційний середньої сили зв'язок між ЗХС та С-РБ (r = +0,62, p < 0,001), загальним фібриногеном (r = +0,59, p < 0,001), ФНП-α (r = +0,51, p = 0,004), ІЛ-6 (r = +0,33, p = 0,019), прямий пропорційний зв'язок між ХС ЛПНГ та С-РБ (r = +0,69, p < 0,001), загальним фібриногеном (r = +0,49, p = 0,008), ФНП-α (r = +0,63, p < 0,001), ІЛ-6 (r = +0,60, p < 0,001), обернено пропорційний зв'язок між ХС ЛПВГ та ІЛ-6 (r = –0,28, p = 0,042), ФНП-α (r = –0,32, p = 0,031), С-РБ (r = –0,20, p = 0,043), сильні прямо пропорційні зв'язки між ФНП-α та ІЛ-6 (r = +0,9 p < 0,001), між ІЛ-6 (r = +0,8, p < 0,001), ФНП-α (r = +0,79, p < 0,001) і С-РБ, прямо пропорційний зв'язок між ІЛ-6 (r = +0,49, p = 0,008), ФНП-α (r = +0,51, p < 0,001) та загальним фібриногеном, сильний прямо пропорційний зв'язок між ХС ЛПНГ та ІЛ-6 (r = +0,6, p < 0,001), ФНП-α (r = +0,63, p < 0,001), С-РБ (r = +0,69, p < 0,001), фібриногеном (r = +0,58, p < 0,001), обернено пропорційний зв'язок слабкої сили між ХС ЛПВГ та ІЛ-6 (r = –0,28, p = 0,039), ФНП-α (r = –0,32, p = 0,031), С-РБ (r = –0,2, p = 0,047).

Таблиця 1

Показники ліпідного спектра крові у пацієнтів досліджуваних груп

Показник	1-ша група (n = 85)	2-га група (n = 66)
ЗХС, ммоль/л	6,19 ± 0,24	5,58 ± 0,18*
ТГ, ммоль/л	1,94 ± 0,15	1,54 ± 0,11*
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,17 ± 0,1	1,47 ± 0,11*
ХС ЛПНГ, ммоль/л	4,14 ± 0,24	3,41 ± 0,18*
КА	4,29 ± 0,65	2,79 ± 0,24*

** Різниця щодо показників 1-ї групи статистично значуща (p < 0,05).*

Таблиця 2

Показники системного запалення у пацієнтів досліджуваних груп

Показник	1-ша група (n = 85)	2-га група (n = 66)
С-РБ, мг/л	24,20 ± 4,46	6,94 ± 1,62*
Фібриноген, г/л	3,92 ± 0,52	2,70 ± 0,28**
ІЛ-6, пг/мл	39,32 ± 6,18	16,13 ± 3,08*
ФНП-α, пг/мл	29,37 ± 4,94	11,22 ± 2,17*

Різниця щодо показників 1-ї групи статистично значуща:
** p < 0,001; ** p < 0,05.*

При порівнянні запально-метаболічного статусу в пацієнтів з різним ступенем тяжкості інсульту (табл. 3) відзначили відсутність статистично значущих відмінностей за показниками ліпідного спектра крові та фібриногену. Проте при аналізі показників цитокінового профілю у пацієнтів з ініціальною вираженістю неврологічних симптомів інсульту за NIHSS виявили статистично значущо менші концентрації ІЛ-6 і ФНП-α порівняно з легким ступенем. Так, при легкому перебігу II рівень ІЛ-6 та ФНП-α перевищував аналогічні показники пацієнтів із тяжким перебігом в 1,9 разу (p = 0,017) і 1,8 разу (p = 0,013). Вміст цитокінів у пацієнтів із середньотяжким перебігом II були більшими порівняно з показниками осіб із легким перебігом і меншими порівняно з показниками пацієнтів із тяжким перебігом, проте відмінності були статистично незначущими.

Тяжкий і середньотяжкий неврологічний дефіцит супроводжувався високим вмістом С-РБ, який перевищував аналогічний параметр пацієнтів з легким перебігом II в 2,2 разу (p = 0,01) і 1,8 разу (p = 0,049) відповідно (див. табл. 3). При порівнянні концентрації С-РБ в осіб з тяжким і середньотяжким перебігом інсульту відмінності були статистично незначущими.

Виявлено сильний кореляційний зв'язок між неврологічним дефіцитом і рівнем С-РБ (r = +0,7, p < 0,001) ІЛ-6 (r = –0,62, p < 0,001) і ФНП-α (r = –0,58, p < 0,001).

Таблиця 3

Показники запально-метаболічного статусу залежно від тяжкості інсульту за шкалою NIHSS

Показник	Легкий ступінь (n = 50)	Середній ступінь (n = 27)	Тяжкий ступінь (n = 8)
ЗХС, ммоль/л	5,89 ± 0,21	6,20 ± 0,25	6,31 ± 0,32*
ТГ, ммоль/л	1,69 ± 0,12	1,88 ± 0,14	2,11 ± 0,17
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,31 ± 0,1	1,24 ± 0,08	1,13 ± 0,07
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,81 ± 0,2	4,11 ± 0,22	4,22 ± 0,31
КА	3,50 ± 0,32	4,00 ± 0,67	4,58 ± 0,83
С-РБ, мг/л	13,58 ± 3,37	24,36 ± 4,23*	29,93 ± 5,14**
Фібриноген, г/л	3,65 ± 0,35	3,91 ± 0,52	3,97 ± 0,56
ІЛ-6, пг/мл	45,54 ± 7,12	37,26 ± 6,05	24,45 ± 4,83*
ФНП-α, пг/мл	36,17 ± 5,61	30,25 ± 4,98	19,62 ± 3,24*

*Різниця статистично значуща щодо показників пацієнтів з легким ступенем тяжкості: * p < 0,05, ** p = 0,01.*

Таким чином, аналіз залежно від тяжкості неврологічних порушень виявив, що підвищена експресія ІЛ-6 і ФНП-α асоційована з легким неврологічним дефіцитом, висока концентрація С-РБ — із системною запальною реакцією у відповідь на гостре ішемічне пошкодження мозку, що визначає поширеність вогнища церебральної ішемії та вираженість спричинених інсультом неврологічних порушень.

Особливості у вмісті цитокінів у сироватці крові виявили у померлих і хворих, які вижили. Рівень С-РБ у пацієнтів з летальним наслідком інсульту був статистично значущо вищим порівняно з пацієнтами, які вижили, — (154,02 ± 37,58) і (24,2 ± 4,46) мг/л (p < 0,001) відповідно. Порогове значення концентрації С-РБ у крові пацієнтів з ІІ становило 24 мг/л. Серед пацієнтів з летальним наслідком вміст С-РБ ≥ 24 мг/л виявлено у 12 (66,7 %) осіб, серед тих, хто вижив, — у 6 (8,2 %, p < 0,001). Виживання протягом року у пацієнтів з ІІ при концентрації С-РБ ≤ 24 мг/л становило 0,837 (95 % довірчий інтервал ДІ) — 0,749—0,935, p < 0,001), при вищому вмісті С-РБ — 0,462 (95 % ДІ 0,275—0,768, p < 0,001).

Рівні ІЛ-6 і ФНП-α були вищими у пацієнтів, які вижили, — (73,96 ± 8,11) пг/мл (p < 0,001) і (57,94 ± 6,25) пг/мл (p < 0,001) проти (39,32 ± 6,18) та (29,37 ± 4,94) пг/мл відповідно. Визначили порогове значення вмісту цитокінів у пацієнтів з ІІ, яке для ІЛ-6 становило 57 пг/л, для ФНП-α — 42 пг/л. Серед пацієнтів з рівнем ІЛ-6 ≤ 57 пг/л летальність протягом року становила 34,2 %. У пацієнтів з вмістом ІЛ-6 > 57 пг/л летальних наслідків не було (p = 0,032). Серед пацієнтів, які вижили, кількість осіб з рівнем ФНП-α ≤ 42 пг/л становила 34 (46,6 %). Низький рівень ФНП-α виявили в усіх пацієнтів, які померли внаслідок інсульту (p = 0,028). Виживання протягом року при концентрації ІЛ-6 у крові > 57 пг/л становило 0,928 (95 % ДІ 0,737—0,981, p < 0,001), при рівні ІЛ-6 ≤ 57 пг/л — 0,573 (95 % ДІ 0,426—0,843, p < 0,001), при вмісті ФНП-α в крові > 42 пг/л — 1,0, а при рівні ФНП-α ≤ 42 пг/л — 0,643 (95 % ДІ 0,475—0,867, p < 0,001).

Традиційно вважали, що підвищена продукція ІЛ-6 і ФНП-α у гострий період ІІ спричиняє збільшення частоти повторних цереброваскулярних епізодів та смертності внаслідок інсульту. Проте в нашому дослідженні встановлено, що висока концентрація ІЛ-6 та ФНП-α в плазмі крові асоціюється з кращим виживанням пацієнтів після ІІ. Представлені дані свідчать про те, що вміст ІЛ-6 ≤ 57 пг/л і ФНП-α ≤ 44 пг/л у гострий період ІІ є незалежним чинником ризику розвитку летального наслідку протягом року спостереження.

Висновки

При аналізі ліпідного спектра крові пацієнтів у гострий період ішемічного інсульту виявлено вищий рівень ЗХС (p = 0,044), ТГ (p = 0,047), ХС ЛПНГ (p = 0,016), КА (p = 0,032) і знижений вміст ХС ЛПВГ (p = 0,045) порівняно з пацієнтами із хронічною ішемією мозку.

У пацієнтів у гострий період ішемічного інсульту виявлено ознаки системної запальної відповіді, зокрема підвищення рівня прозапальних цитокінів у крові (ФНП-α — у 2,6 разу (p < 0,001), ІЛ-6 — у 2,4 разу (p < 0,001)), С-РБ — у 3,5 разу (p < 0,001), загального фібриногену — у 1,45 разу (p = 0,04). Встановлено зв'язок між показниками ліпідного спектра крові та цитокіновою ланкою, що підтверджує вплив запалення на розвиток ішемічного інсульту.

Високий рівень фібриногену в плазмі крові у пацієнтів у гострий період ішемічного інсульту вказує на гіперкоагуляційний стан системи гемостазу, що може спричинити несприятливий перебіг захворювання.

Висока концентрація С-РБ при ішемічному інсульті пов'язана із системною запальною реакцією у відповідь на гостре ішемічне пошкодження

мозку, що визначає поширеність вогнища церебральної ішемії та вираженість спричинених інсультом неврологічних порушень С-РБ ($r = 0,7$; $p < 0,001$). Виявлено наявність статистично значущих асоціацій між зниженням концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-6 ($r = -0,62$; $p < 0,001$) і ФНП-α ($r = -0,58$; $p < 0,001$)) та вираженістю ініціального неврологічного дефіциту.

Отримані результати свідчать про потенційне значення вимірювання концентрації С-РБ, ІЛ-6 і ФНП-α у стратифікації ризику летального наслідку в пацієнтів з ішемічним інсультом. Установлено, що вміст С-РБ у плазмі крові пацієнтів в перші 48 год після інсульту $\geq$ 24 мг/л, ІЛ-6 $\leq$ 57 пг/л і ФНП-α $\leq$ 42 пг/л асоційований з високим ризиком летального наслідку протягом року спостереження.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — С. С.; збір та обробка матеріалу, написання тексту — С. С., О. С.

Література

1. Борисов А. В., Семак А. Е. Роль иммунных и воспалительных факторов в патогенезе инсульта // Медицинские новости. — 2010. — № 1. — С. 3—7.
2. Боцина А. Ю. Роль полиморфных вариантов гена индуцибельной NO-синтазы в формировании инфаркта мозга у больных с каротидным ишемическим атеротромботическим инсультом: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 2009. — 12 с.
3. Верещагин Н. В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. Инсульт (приложение). — 2003. — № 9. — С. 8—9.
4. Громова О. А., Торшин И. Ю. Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе церебролизина на нейротрансмиссию. Нейротрофические и нейропротективные эффекты аминокислот // Трудный пациент. — 2008. — Т. 8, № 4. — С. 25—31.
5. Зорилова И. В. Молекулярно-генетические факторы риска тромбофилических состояний при ишемическом инсульте у пациентов молодого возраста: Автореф. дис.... канд. наук. — М., 2006. — 24 с.
6. Ованесян И. Г. Современные представления о роли цитокинов в гомеостазе // Научно-медицинский журнал. — 2006. — № 4. — С. 8—17.
7. Ризванова Ф. Ф., Пикуза О. И., Файзуллина Р. А. и др. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. Лекция для врачей общей практики. Педиатрия // Практическая медицина. — 2010. — 17 с.
8. Скворцова В. И., Мясоедов И. Ф., Клюшник Т. П. Изучение содержания фактора роста нервов и антител к нему у больных с острой церебральной ишемией // Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. — СПб: Инкарт, 2000. — С. 332—333.
9. Скворцова В. И., Насонов Л. Е., Журавлева Е. Ю. Клинико-иммунобиохимический мониторинг факторов локального воспаления в остром периоде полушарного ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 1999. — № 5. — С. 27—31.
10. Шибилова М. У. Генетические аспекты ишемического инсульта. Иммуновоспалительные цитокины в патогенезе ишемического инсульта // Медицинский вестник. — 2013. — № 2. — С. 131—133.
11. Яхно Н. Н., Штулъман Д. Р. Болезни нервной системы. — М.: Медицина: 2003. — Т. 1. — 231 с.
12. Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke. — 1993. — Vol. 24. — P. 35—41.
13. Alberts M. J. Genetics of cerebrovascular diseas // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 342—344.
14. Alberts M. J. Genetic aspects of cerebrovascular disease // Stroke. — 1991. — Vol. 22. — P. 276—280.
15. Barone F. C., Feurstein G. Z. Inflammatory mediators and stroke: New opportunities for novel therapeutics // J. Cereb. Blood Flow. Metab. — 1999. — Vol. 19. — P. 819—834.
16. Elkind M. S. Inflammatory mechanisms of stroke // Stroke. — 2010. — Vol. 41. — P. 3—8.
17. Hou L. Association of a 27-bp repeat polymorphism in eNOS gene with ischemic stroke in Chinese patients // Neurology. — 2001. — Vol. 56. — P. 490—494.
18. Koistinaho M., Koistinaho J. Interactions between Alzheimer's disease and cerebral ischemia — focus on inflammation // Brain. Res. Rev. — 2005. — Vol. 48 (2). — P. 240—250.
19. Lo E. H., Dalkara T., Moskovitz M. A. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke // Nat. Rev. Neurosci. — 2003. — Vol. 4, N 5. — P. 399—415.
20. Maier C. M., Hsieh L., Crandall T. Evaluating therapeutic targets for reperfusion related brain hemorrhage // Ann. Neurol. — 2006. — Vol. 59, N 6. — P. 929—938.
21. Markus H. S. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism // Stroke. — 1995. — Vol. 26. — P. 1329—1333.
22. Sliarkey J., Kelly J. S., Butcher S. P. Inflammatory responses to cerebral ischemia // Ed. by G J. Horst, J. Korf. Clinical pharmacology of cerebral ischemia. — Humana Press, Totova, NJ. — P. 235—265.

С. Н. СТАДНИК, А. В. САЙКО

Военно-медицинский клинический центр Западного региона, Львов

Особенности воспалительно-метаболического профиля пациентов в острый период ишемического инсульта

Цель — проанализировать показатели липидного спектра крови и неспецифического системного воспаления у пациентов в острый период ишемического инсульта, установить взаимосвязь между концентрацией цитокинов в плазме крови и выживанием пациентов с ишемическим инсультом.

Материалы и методы. В клиническое исследование был включен 151 пациент (средний возраст — (61,5 ± 8,2) года), которых распределили на две группы: 1-ю — 85 лиц с острым ишемическим инсультом и 2-ю — 66 пациентов с хронической ишемией мозга. У всех пациентов оценивали воспалительно-метаболический

статус по содержанию в периферической крови липидов, общего фибриногена, С-реактивного белка (С-РБ) и цитокинов (интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли α (ФНО-α)). Анализировали корреляции указанных параметров друг с другом и с выраженностью неврологического дефицита по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)).

Результаты. У пациентов обеих груп выявили изменения липидного спектра крови, характерные для атерогенеза, которые были статистически значимо более выражены при ишемическом инсульте. У пациентов 1-й группы отметили повышение уровня фибриногена (p = 0,04), что указывает на увеличение активности коагуляционного гемостаза. Изучение цитокиновой системы в острый период инсульта выявило гиперпродукцию С-РБ (p < 0,001) и провоспалительных цитокинов (p < 0,001). Высокий уровень С-РБ и низкие концентрации ИЛ-6 и ФНО-α взаимосвязаны с выраженным неврологическим дефицитом в острый период инсульта. У пациентов с летальным исходом вследствие инсульта содержание ИЛ-6 (p < 0,001) и ФНО-α (p < 0,001) было ниже, а уровень С-РБ (p < 0,001) — выше, чем у выживших пациентов с инсультом. Определены пороговые значения концентрации С-РБ (≤ 24 мг/л), ИЛ-6 (≥ 57 пг/л) и ФНО-α (≥ 42 пг/л) в крови пациентов с инсультом.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальном значении измерения содержания С-РБ, ИЛ-6 и ФНО-α в улучшении стратификации риска летального исхода у пациентов с ишемическим инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, липидограмма, фибриноген, цитокиновый баланс, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α, С-реактивный белок.

S. M. STADNIK, O. V. SAIKO

Military Medical Clinical Center of Western region, Lviv

Features of the inflammatory and metabolic profile of patients in the acute period of ischemic stroke

Objective — the analyze the indicators of the blood lipid spectrum and nonspecific systemic inflammation in patients in the acute period of ischemic stroke and determine the relationship between the concentration of cytokines in blood plasma and the survival of patients with ischemic stroke.

Methods and subjects. In the clinical included 151 patients (mean age 61.5 ± 8.2 years), who were distributed into 2 groups: the first group consisted of 85 patients with acute ischemic stroke; the second group — 66 patients with chronic cerebral ischemia. All patients were assessed for their inflammatory and metabolic status by lipids, total fibrinogen, C-reactive protein (CRP) and cytokines (IL-6 and TNF-α) in peripheral blood. We analyzed the possibility of correlation of these parameters with each other and with the severity of neurological deficit according to NIHSS.

Results. Patients of both groups showed changes in the blood lipid spectrum, typical for atherogenesis, which were significantly more pronounced in ischemic stroke. In patients of the 1st group revealed an increase in the level of fibrinogen (p = 0.04), which indicates an increase in the activity of coagulation hemostasis. During the study of the cytokine system in the acute period of ischemic stroke, hyperproduction of CRP (p < 0.001) and pro-inflammatory cytokines (p < 0.001) was revealed. High concentrations of CRP and low concentrations of IL-6, TNF-α are associated with severe neurological deficiency in the acute period of stroke. In lethal patients, the levels of IL-6 (p < 0.001) and TNF-α (p < 0.001) were lower, and the level of CRP (p < 0.001) was significantly higher than in surviving patients with ischemic stroke. The threshold values of the concentration of CRP (i 24 mg/l), IL-6 (J 57 pg/l) and TNF-α (J 42 pg/l) in the blood of patients with ischemic stroke were determined.

Conclusions. The obtained results indicate the potential role of determining the content of CRP, IL-6 and TNF-α in improving the stratification of the risk of death in patients with ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, lipid profile, fibrinogen, cytokine balance, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, C-reactive protein.