

В. О. Монастирський, лікар-невропатолог Сумської міської клінічної лікарні № 4

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків),
Сумська міська клінічна лікарня № 4 (м. Суми)

ДИНАМІКА ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β ТА КОРТИЗОЛУ В ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

Досліджено стрес-реалізуючу реакцію імунонеуроендокринної системи в гострому періоді ішемічного інсульту. Методом імуноферментного аналізу визначені концентрації інтерлейкіну-1 β і кортизолу в плазмі крові хворих з ішемічним інсультом. Виявлені високі рівні інтерлейкіну-1 β і кортизолу в гострому періоді захворювання, які були максимальними у пацієнтів з у край важким інсультом. Відмічений зв'язок цих показників із ступенем неврологічного дефіциту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, кортизол, інтерлейкін.

Останніми роками в Україні зберігається тенденція до зростання захворюваності на мозковий інсульт [4]. Церебральний ішемічний інсульт (ЦІІ) разом з ішемічною хворобою серця та онкологічними захворюваннями займає провідне місце серед причин захворюваності, смертності та інвалідизації населення України [6].

На сучасному етапі велика увага в патогенезі ЦІІ приділяється патобіохімічним змінам, які відіграють провідну роль у процесах раннього та відстроченого ушкодження мозкової тканини [3]. Дані клініко-експериментальних досліджень свідчать про те, що такі порушення супроводжуються змінами гормонального гомеостазу. В умовах гострого стресу у відповідь на ушкодження головного мозку виникає реакція імунонеуроендокринної системи [1, 2], в основі якої лежить активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової та симпатоадреналової осей [7]. З сучасних позицій активацію стрес-реалізуючої імунонеуроендокринної системи пов'язують із дією прозапального цитокіну — інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), який діє безпосередньо на нейросекреторні клітини гіпоталамуса, стимулюючи синтез та вивільнення кортиколіберину, а потім — адренкортикотропного гормону (АКТГ) і тим самим спричиняє активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі [2, 12]. Результатом активації цієї осі є підвищення рівня в плазмі крові кортикостероїдів, насамперед кортизолу. Кортиколіберин та АКТГ стимулюють також симпатоадреналову активність [13].

Патогенез багатьох захворювань на сучасному етапі розглядається з позицій дизрегуляції та дезадаптації [5]. Деякі клініко-експериментальні дослідження останніх років повідомляють про гіперкортизолізм при ЦІІ [8, 10]. На сьогоднішній день ушкоджуючий вплив кортикостероїдів на клітини пов'язують з пригніченням експресії протиапоптозного фактору bcl-2 та інтенсифікацією процесів апоптозу [9, 11]. Надмірні гормональні зміни викликають комплекс циркуляторних та метаболічних порушень, первинно компенсаторний акт стає «хворобою адаптації» [5, 7].

Метою дослідження стало вивчення динаміки вмісту ІЛ-1 β та кортизолу в плазмі крові хворих на ішемічний інсульт та оцінка вираженості стрес-реалізуючої реакції імунонеуроендокринної системи у гострий період захворювання.

Під клінічним спостереженням перебували 128 хворих на каротидний ішемічний інсульт у віці 40—70 років (середній вік $59,80 \pm 0,68$ року), які лікувались у неврологічному відділенні для хворих з порушеннями мозкового кровообігу Сумської міської клінічної лікарні № 4. До обстеження було включено лише хворих, які надходили до стаціонару у перші 24 години від початку захворювання. У дослідження не було включено хворих з повторними інсультами, порушенням свідомості глибше сопопу та патологією ендокринної системи. Важкість стану хворих та ступінь неврологічного дефіциту було оцінено за шкалою NIHSS у 1-шу та 10-ту добу інсульту. Оцінка рівня неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS дозволила розподілити всіх хворих на 4 клінічних групи:

A ($n = 7$) — хворі на ЦІІ у відносно задовільному стані (середній бал за шкалою NIHSS $8,14 \pm 0,59$);

B ($n = 31$) — хворі на ЦІІ у стані середнього ступеня важкості (середній бал за шкалою NIHSS $12,87 \pm 0,43$);

C ($n = 19$) хворі на ЦІІ у важкому стані (середній бал за шкалою NIHSS: $15,37 \pm 0,66$);

D ($n = 7$) хворі на ЦІІ у край важкому стані (середній бал за шкалою NIHSS $18,14 \pm 0,63$).

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, які відповідали за статтю та віком пацієнтам основної групи. Вміст ІЛ-1 β визначали у плазмі крові в 1-шу та 10-ту добу ЦІІ методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів виробництва ТОВ «Укрмедсервіс» (Україна). Рівень кортизолу визначали у плазмі крові в 1-шу та 10-ту добу ЦІІ методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів виробництва «DRG» (США).

Статистичне оброблення отриманих результатів було виконано за допомогою пакету статистичного аналізу Statistica 8. Було визначено середнє значення (M), стандартна помилка (m), проведено кореляційний аналіз. Порівняння вибірок здійснено із застосуванням критерію Стьюдента (t) та коефіцієнту кореляції (r).

Оцінюючи сумарний клінічний бал за шкалою NIHSS, можна відмітити достовірне ($p < 0,05$) його зниження у пацієнтів на 10-ту добу інсульту ($9,89 \pm 0,62$) у порівнянні з першим днем ($14,86 \pm 0,72$).

Загальний вміст ІЛ-1 β у хворих на ЦІІ в 1-шу та 10-ту добу захворювання виявився достовірно ($p < 0,05$) вищим за контроль ($19,12 \pm 0,78$ пг/мл). Середня концентрація ІЛ-1 β в дебюті захворювання склала $126,74 \pm 3,19$ пг/мл, на 10-ту добу інсульту — $109,47 \pm 3,48$ пг/мл (табл. 1). На 10-ту добу інсульту у групі всіх хворих спостерігалось достовірне зниження рівнів ІЛ-1 β у порівнянні з показниками першої доби ($p < 0,05$).

Для більш повної характеристики вмісту ІЛ-1 β проведено вивчення динаміки його змін у хворих на ЦІІ в залежності від ступеня важкості захворювання (табл. 2). У всіх групах хворих на ЦІІ за ступенем важкості виявлено достовірно підвищені рівні ІЛ-1 β відносно контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Загальний вміст ІЛ-1β та кортизолу в плазмі крові хворих на ЦПІ ($M \pm m$)

Показники	1-ша доба	10-та доба	Контроль
ІЛ-1β, пг/мл	126,74 ± 3,19	109,47 ± 3,48* [^]	19,12 ± 0,78
Кортизол, нг/мл	817,86 ± 11,25*	625,98 ± 15,04* [^]	70,89 ± 3,73

Примітка: * — $p < 0,05$ щодо контролю; [^] — $p < 0,05$ щодо показників у 1-шу добу.

Максимальні значення ІЛ-1β відмічено у вкрай важких хворих (172,26 ± 4,30 пг/мл), що вказує на максимальне напруження стрес-реалізуючої імунонейроендокринної системи при важких ішемічних ураженнях головного мозку. У всіх підгрупах за ступенем важкості обох груп виявлено достовірне зниження рівнів ІЛ-1β після лікування відносно вихідних показників у 1-шу добу ($p < 0,05$). Винятком є підгрупа вкрай важких хворих, де зниження рівнів цього цитокіну на 10-ту добу не досягало ступеня достовірності ($p > 0,05$).

Під час дослідження вмісту кортизолу було виявлено достовірне підвищення його рівнів у пацієнтів в дебюті

інсульту (817,86 ± 11,25 нг/мл) та на 10-й день захворювання (625,98 ± 15,04 нг/мл) у порівнянні з контролем (70,89 ± 3,73 нг/мл), що узгоджується з літературними даними про гіперкортизолізм при інфаркті головного мозку [8, 10]. Оцінюючи динаміку кортизолу на протязі перших 10-ти днів інсульту, можна відмітити достовірне зниження його вмісту у плазмі крові на 10-ту добу у порівнянні з вихідними рівнями (див. табл. 1).

Для більш детальної характеристики вмісту кортизолу проведено вивчення динаміки його змін у хворих на ЦПІ в залежності від ступеня важкості захворювання (табл. 3).

Таблиця 2

Динаміка вмісту ІЛ-1β у хворих на ЦПІ в залежності від ступеня важкості захворювання ($M \pm m$, пг/мл)

Термін дослідження	Ступінь важкості ЦПІ			
	A	B	C	D
1-ша доба	99,99 ± 3,18*	122,71 ± 3,86*	128,90 ± 3,60*	172,26 ± 4,30*
10-та доба	69,99 ± 4,23* [^]	112,02 ± 3,06* [^]	115,55 ± 3,80* [^]	170,13 ± 4,79*
Контроль	19,12 ± 0,78			

Примітка:

Усі показники достовірні ($p < 0,05$) відносно контролю

* — $p < 0,05$ відносно контролю;

[^] — $p < 0,05$ між показниками у 1-шу та 10-ту добу інсульту всередині групи.

Таблиця 3

Динаміка вмісту кортизолу у хворих на ЦПІ в залежності від ступеня важкості захворювання ($M \pm m$, нг/мл)

Термін дослідження	Ступінь важкості ЦПІ			
	A	B	C	D
1-ша доба	708,26 ± 14,70*	803,06 ± 12,26*	839,37 ± 20,64*	934,60 ± 22,29*
10-та доба	433,49 ± 14,80* [^]	531,08 ± 13,53* [^]	665,12 ± 17,78* [^]	761,09 ± 21,33* [^]
Контроль	70,89 ± 3,73			

Примітка:

Усі показники достовірні ($p < 0,05$) відносно контролю

* — $p < 0,05$ відносно контролю;

[^] — $p < 0,05$ між показниками у 1-шу та 10-ту добу інсульту всередині групи.

У всіх групах хворих на ЦПІ за ступенем важкості виявлено достовірне підвищення рівнів кортизолу відносно контролю в дебюті захворювання та на 10-ту добу ($p < 0,05$). Максимальні значення кортизолу в дебюті захворювання відмічено у вкрай важких хворих (934,60 ± 22 нг/мл), що відображає важкий дистрес з проявами гіперкортизолізму та узгоджується з даними літератури [2, 8]. У всіх підгрупах за ступенем важкості виявлено достовірне зниження рівнів кортизолу на 10-ту добу ЦПІ ($p < 0,05$). Високі рівні кортизолу свідчать про активацію стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи у відповідь на ішемічне ушкодження головного мозку.

Кореляційний аналіз взаємозв'язків між визначеними медіаторами стрес-відповіді та ступенем неврологічного

дефіциту при ЦПІ виявив певні особливості. Отримано достовірні прямі кореляційні зв'язки між ступенем неврологічного дефіциту та рівнями ІЛ-1β ($r = +0,48$; $p < 0,05$), між ступенем неврологічного дефіциту та рівнями кортизолу ($r = +0,48$; $p < 0,05$). Це підтверджує ушкоджуючий вплив надмірної стрес-реакції, яка під час гострої церебральної ішемії становить важкий дистрес з цитотоксичною та проапоптозною дією стресорних гормонів, що знаходить своє відображення на сумарному клінічному балі та ступені неврологічного дефіциту. Виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок концентрацій ІЛ-1β з рівнями кортизолу в плазмі крові хворих на ЦПІ ($r = +0,39$; $p < 0,05$). Це свідчить про залежність стрес-відповіді від вихідного рівня ІЛ-1β та вказує на його тригерну роль.

Проведене дослідження показало, що ішемічний інсульт супроводжується стрес-реалізуючою реакцією імунонейроендокринної системи, яка полягає в активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирикової осі. Активність цієї гормональної осі залежить від вихідного рівня ІЛ-1 β , який виконує тригерну роль. Виявлені високі рівні кортизолу в плазмі крові хворих на ЦІІ свідчать про напруженість нейроендокринної відповіді на ішемічне ушкодження головного мозку, прямо пропорційну важкості стану хворих. Враховуючи зв'язок ІЛ-1 β та кортизолу із ступенем неврологічного дефіциту, можна думати про їх вплив на перебіг ішемічного інсульту та розглядати ці показники як діагностичні критерії важкості перебігу захворювання.

Список літератури

1. Волошин, П. В. Концепція ролі імунонейроендокринної ланки в етіопатогенезі сучасних форм нервової та психічної патології / П. В. Волошин, Т. М. Воробйова, В. В. Гейко // Укр. вісник психоневрології. — 2006. — Т. 14, вип. 3 (48). — С. 5—9.
2. Гриневич, В. В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем / В. В. Гриневич, И. Г. Акмаев, О. В. Волкова. — СПб.: Symposium, 2004. — 159 с.
3. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
4. Зозуля, І. С. Оптимізація надання невідкладної допомоги при гострому інфаркті мозку на догоспітальному етапі / І. С. Зозуля,

В. І. Боброва // Мистецтво лікування. — 2007. — № 7 (043). — С. 49—53.

5. Крыжановский, Г. Н. Дизрегуляторная патология: руководство для врачей и биологов / Г. Н. Крыжановский. — М.: Медицина, 2002. — 631 с.

6. Міщенко, Т. С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / Т. С. Міщенко // Судинні захворювання головного мозку. — 2006. — № 1. — С. 3—7.

7. Трошин, В. Д. Стресс и стрессогенные расстройства. Диагностика, лечение и профилактика / В. Д. Трошин. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 704 с.

8. Arafah, B. M. Hypothalamic Pituitary Adrenal Function during Critical Illness: Limitations of Current Assessment Methods / B. M. Arafah // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — № 91(10). — P. 3725—3745.

9. Do corticosteroids damage the brain? / [Herbert J., Goodyer I. M., Grossman A. B., Hastings M. H. et al.] // Journal of Neuroendocrinology. — 2006, Vol. 18. — P. 393—411.

10. Cortisol axis abnormalities early after stroke—relationships to cytokines and leptin / [Johansson A., Ahren B., Nasman B. et al.] // J. Intern. Med. — 2000. — Vol. 247, № 2. — P. 179—187.

11. Pajovic, S. B. Neuroendocrine and oxidoreductive mechanisms of stress induced cardiovascular diseases / S. B. Pajovic, M. B. Radojic, D. T. Kanazir // Physiol. Res. — 2008. — Vol. 57, № 3. — P. 2—15.

12. Cytokines: Stress and Immunity, Second Edition / [Plotnikoff N. P., Faith R. E., Murgu A. G., Good R. A.]. — CRC. 2006, 405 p.

13. Sapolsky, R. M. Glucocorticoids, Stress and their Adverse Neurological Effects: Relevance to Aging / R. M. Sapolsky // Experimental Gerontology. — 1999. — № 34. — P. 721—732.

Надійшла до редакції 09.02.10 р.

В. О. Монастырский

Харьковская медицинская академия
последипломного образования (г. Харьков),
Сумская городская клиническая больница № 4 (г. Сумы)

Динамика содержания интерлейкина-1 β и кортизола в плазме крови больных с ишемическим инсультом

Исследована стресс-реализующая реакция иммунонейро-эндокринной системы в остром периоде ишемического инсульта. Методом иммуноферментного анализа определены концентрации интерлейкина-1 β и кортизола в плазме крови больных с ишемическим инсультом. Выявлены высокие уровни интерлейкина-1 β и кортизола в остром периоде заболевания, которые были максимальными у пациентов с крайне тяжелым инсультом. Отмечена связь этих показателей со степенью неврологического дефицита.

Ключевые слова: ишемический инсульт, интерлейкин-1 β , кортизол.

V. O. Monastyrskiy

Kharkiv medical Academy
of Postgraduate Education (Kharkiv),
Sumy City clinical Hospital № 4 (Sumy)

Dynamics of the maintenance of interleukin-1 β and cortisol in blood plasma in patients with ischemic stroke

There are studied the stress-realizing reaction of immune-neuroendocrine system in acute ischemic stroke. Immune-enzyme analysis method was used to determine plasma concentrations interleukin-1 β and cortisol. There are high levels of interleukin-1 β and cortisol in ischemic stroke patients, its maximal levels there was in very sick patients. There was reveal interrelation between those indicators and the degree of neurological deficiency.

Keywords: ischemic stroke, interleukin-1 β , cortisol.