

Выводы

ДФК достоверно чаще выявляется у детей с железодефицитной анемией и гельминтозами. Дефицит ФК не зависит от степени тяжести анемии. Дети 1-3 лет и 7-14 лет, сельские дети больше подвержены ДФК.

Рекомендации. Принимая во внимание

высокую частоту ДФК среди детей с анемией, в стандарты лечения и профилактики анемии необходимо включить препараты фолиевой кислоты и антигельминтные средства, что позволит повысить эффективность оздоровления детей и снизить риск рецидивов анемии.

Литература

- 1.. Аляутдин Р., Романов Б., Преферанский Н., Чубарев В., Преферанская Н. Фармакологическое взаимодействие компонентов витаминно-минерального комплекса // Врач. 2011. №4. С. 84-85
2. Вахлова И.В. Микронутриенты для здоровья матери и ребенка // Российский педиатрический журнал. 2005. №4. С. 55-59.
3. Каримов Х.Я., Сулейманова Д.Н. «Профилактика дефицита железа в Республике Узбекистан» Ташкент 2010, 240 стр.
4. Конь И. Я., Шилина Н. М. Витаминная недостаточность у детей, / Лечащий врач. 2005. №7. С. 64-70.
5. Нарметова М.У., Кулиев О.А. Изучение выявляемое™ гельминтозов и паразитозов у детей с анемией в амбулаторных условиях // Патология. - Ташкент, 2010. - № 2. - С. 136-139.
6. Полянская Р.Т., Марьянник И. Д., Соседкина Л.А., Рунпель П.И., Ходарева Д.В. Лечение с использованием фолиевой кислоты // Бюллетень сибирской медицины. 2008. №1. С. 149-151.
7. Соколова М.Ю., Петрова С.Б. Железодефицитная анемия у беременных и ее лечение Гино - тардифероном // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003. Т 2. №4. С. 71-74.
8. Сулейманова Д.Н., Нарметова М.У., Таджиева Н.У., Алимов Т.Р., Маматкулова Д.Ф. Дефицит фолиевой кислоты и современная лабораторная диагностика. Методические рекомендации. Ташкент, 2011. 19 с.
9. Osei A., Houser R., Bulusu S., Joshi T., Hamer D. Nutritional status of primary schoolchildren in Garhwali Himalayan villages of India. Helen Keller International, Asia Pacific Regional Office, Phnom Penh, Cambodia Food Nutr Bull. 2010. P. 221-33.
10. Сулейманова Д.Н., Давлатова Г.Н., Алимов Т.Р., Нарметова М.У., Кулиев О.А. Современные аспекты дисбаланса фолиевой кислоты в организме человека. Монография. Ташкент, 2013г, 104 с.
11. Сулейманова Д.Н. Профилактика дефицита железа в республике Узбекистан. Монография. Ташкент, 2010, 102 с.

Мисула М.С.

УДК: 616.831-005.1/4-039.38-097

ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ПОЛУШАРНЫЙ ИНСУЛЬТ

Тернопольский государственный медицинский университет им.

И.Я. Горбачевского, Украина, г. Тернополь

ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ПОЛУШАРНЫЙ ИНСУЛЬТ.
Резюме. На основе обследования 60 больных после перенесенного ишемического полушарного инсульта изучены изменения цитокинового статуса (ИЛ-18, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ФНП и СРБ). Проведена оценка уровня цитокиновых показателей у больных разного пола, возраста, длительности послеинсультного периода, степени нарушения минеральной плотности костной ткани. Установлена зависимость содержания цитокиновых показателей после перенесенного ишемического инсульта от возраста, длительности послеинсультного периода и наличия остеопорозных изменений и сопутствующей патологии.

Ключевые слова: ишемический полушарный инсульт, интерлейкины, С реактивный белок, остеопения.

CYTOKINE PARAMETERS CHANGES IN PATIENTS WHO SUFFERED HEMISPHERE ISCHEMIC STROKE. Cytokine status changes (IL-1 B, IL 6, IL 8, IL 10, TNF and C-reactive protein) have been studied on the basis of examination of 60 patients who suffered hemisphere ischemic stroke. The level of cytokine indexes in patients of different sex, age, duration of poststroke treatment period, the degree of bone mineral density changes was analyzed. We stated the dependence of cytokine status after suffering ischemic stroke to the duration of post-stroke treatment period, osteo deficient changes and concomitant pathology.

Key words: hemisphere ischemic stroke, interleukins, C-reactive protein, osteopenia.

Вступление. Проблема cerebrovasкулярных заболеваний является одной из актуальных в современной клинической медицине, учитывая значительную частоту их возникновения, большой процент инвалидизации и смертности [8].

Наиболее тяжелой формой сосудистых заболеваний является инсульт, который занимает второе место среди болезней с фатальными последствиями, а также является наиболее распространенной причиной стойкой потери работоспособности [3]. В мире в 2005 г. он стал причиной 5,7 млн смертельных случаев и прогнозируется рост смертности в результате инсульта до 6,7 млн в 2015 г. и до 7,8 млн в 2030 г. [4,10].

Многочисленные экспериментальные исследования убедительно продемонстрировали, что среди механизмов вторичного повреждения ткани мозга и "деформирование" инфаркта при ишемическом инсульте важное место принадлежит реакции локального воспаления в области ишемического очага, который поддерживается активированной микроглией [5]. В

условиях ишемии микроглия индуцирует синтез не только нейротоксических веществ, но и ряда защитных факторов, которые способствуют выживанию нейронов и уменьшают процессы послеишемического рубцевания [2, 6]. Вещества, которые обуславливают в очаге ишемии как именно повреждение, так и систему поддержки жизнеспособности клеток, представленные широким классом регуляторных пептидов, основные представители которых относятся к небольшим гликопротеидам, что выделяются многими субпопуляциями клеток - цитокинам [1,5].

Цитокины принято делить на регуляторные, или противовоспалительные (факторы роста, интерлейкины - ИЛ-10, ИЛ-4) и провоспалительные (ИЛ-1а и ИЛ-1В, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухолей альфа - ФНО-а и др.) [9].

У пациентов в острой стадии ишемического инсульта происходит повышение концентрации разных цитокинов, среди которых наибольшая роль отводится ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-а, в периферической крови и ликворе [11].

Уровень провоспалительных цитокинов отображает нарушение нейроиммунорегуляции и входит в число факторов, которые позволяют охарактеризовать тяжесть и допустить результат заболевания [14].

С-реактивный белок (СРБ) является представителем сразу нескольких функциональных групп: медиаторов, транспортных белков, иммуномодуляторов и является очень чувствительным, однако неспецифическим острофазным реактантом, который продуцируется в ответ на большинство форм тканевого повреждения, инфекцию и воспаление [7, 13]. Выработка СРБ регулируется цитокинами [15], в большей мере ИЛ-6. Другие провоспалительные цитокины, в первую очередь ИЛ-1 и ФНО-а опосредствовано принимают участие в синтезе этого белка. Следует отметить, что пик концентрации СРБ коррелирует с максимальным увеличением концентрации ИЛ-6 [12]. Циркулирующие цитокины стимулируют клетки печени, которые и синтезируют СРБ.

В литературных источниках есть достаточное количество публикаций, которые касаются изучения роли цитокинов и цитокинового статуса у больных с ишемическим инсультом. Однако, малочисленными являются такие исследования у больных в восстановительном периоде инсульта и с последствиями инсульта.

Целью работы, было оценить функциональную активность иммунокомпетентных клеток на примере

синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов - ИЛ-1, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ФНП и СРБ.

Методы исследования Проводили общеклиническое, клиничко-неврологическое, нейровизуализирующее (КТ), инструментальное (исследование состояния костной ткани с помощью двойного рентгеновского денситометра (Dual energy X-Ray Absorptiometry - DEXA) фирмы Lunar corp. (Madison, WI) - Lunar DPX-A, иммунологическое (определение содержания медиаторов ИЛ-1В, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ФНП и СРБ в сыворотке крови; проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа по принципу «сендвича»). Группу контроля составили 20 здоровых лиц, репрезентативных по возрасту и статье с исследуемыми пациентами.

Результаты и их обсуждения. Было проведено обследование 60 пациентов, которые перенесли ишемический полушарный инсульт (ИПИ). Среди обследуемых были 41 лицо мужского пола (68 %), и 19 лиц женского пола (32 %). Возраст пациентов составлял от 41 до 73 лет (средний возраст составил $58 \pm 2,6$ лет). Больные были разделены на три группы (I - в возрасте до 45 лет, II - в возрасте от 45 до 59 лет, III - 60 лет и старше). Самой численной была группа больных среднего возраста (45 - 59 лет) - 35 лиц (58 %), больных преклонных лет (старше 60 лет) было 19 (32 %), молодого возраста (до 45 лет) - 6 (10 %). По продолжительности послеинфаркционного периода больных, которые перенесли ИПИ разделили на 4 группы (I - до 6 месяцев, II - от 6 до 12 месяцев, III - от 1 до 3 лет, IV - свыше 3 лет). I группу составляли 19 (32 %), II - 12 (20 %), III - 21 (35 %), IV - 8 (13 %) пациентов.

Нами были проанализированы изменения цитокинового статуса (ИЛ-1В, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ФНП и СРБ) у пациентов после перенесенного ИПИ. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели цитокинового статуса у больных после перенесенного ИПИ

Показатель	Контроль	После ИПИ
ИЛ 113	10,400 $\pm$ 0,573	14,504 $\pm$ 4,196*
ИЛ 6	8,220 $\pm$ 0,347	11,625 $\pm$ 2,974*
ИЛ 8	6,750 $\pm$ 0,450	14,038 $\pm$ 3,657*
ИЛ 10	19,645 $\pm$ 1,945	7,943 $\pm$ 2,554*
СРБ	3,940 $\pm$ 0,119	10,184 $\pm$ 2,459*
ФНП	4,350 $\pm$ 0,115	11,748 $\pm$ 4,005*

* - достоверность между показателями контрольной группы и больными после перенесенного ИПИ ($p < 0,01$)

Было обнаружено, что у пациентов после перенесенного ИПИ наблюдалось достоверное ($p < 0,01$) повышение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов - ФНП, ИЛ 1 В, ИЛ 6, ИЛ 8 и СРБ, а также достоверное ($p < 0,01$) уменьшение противовоспалительного ИЛ 10. При этом содержание ФНП, ИЛ 8, СРБ больше чем вдвое превышало значение у здоровых лиц, а содержание ИЛ 10 уменьшился больше, чем вдвое.

Учитывая содержание исследуемых показателей в норме мы разделили всех обследованных пациентов за отклонением от данных значений. Так, ИЛ 1В в 15 (25 %) больных находился в пределах нормы, в 8 (13,3 %) - был ниже показателей контрольной группы, а в 37 (61,7 %) пациентов - более высоким. ИЛ 6 в пределах нормы был в 7 (11,7 %) пациентов, сниженным - в 5 (8,3 %) (о

больных, повышенным - в 48 (80 %) пациентов, Показатель ИЛ 8 был в пределах нормы у 2 (3,3 %) пациентов, выше нормы - в 58 (96,7 %). Во всех обследуемых ИЛ 10 был ниже, а СРБ был выше показателей контрольной группы. ФНП в пределах нормы был обнаружен у 3 (5 %) пациентов, сниженным в 1

(1,7 %), выше нормы - в 56 (93,3 %) обследуемых.

Таким образом, после перенесенного ишемического полушарного инсульта наблюдается достоверная активация провоспалительных цитокинов, и угнетения противовоспалительных.

При анализе полученных параметров в вековом аспекте было обнаружено достоверное повышение провоспалительных и достоверное уменьшение противовоспалительных цитокинов во всех возрастных группах (таблица 2). Согласно данным представленных в таблице наименьший показатель ИЛ 1В наблюдался у больных в возрасте до 45 лет, и данный показатель увеличивался с увеличением возраста, однако без достоверной разницы относительно больных до 45 лет. Уровень ИЛ 6 увеличивался с возрастом (наименьший показатель был зафиксирован в самой молодой

категории (до 45 лет), наибольший - в группе возрастом свыше 59 лет). ИЛ 8 был значительно повышенным у больных в возрасте от 45 до 59 лет. Наиболее высоким показатель ИЛ 10 был у больных до 45 лет, и с возрастом уменьшался, что, возможно, можно объяснить притеснением содержания противовоспалительных цитокинов с возрастом.

СРВ был достоверно повышенным во всех возрастных группах пациентов и составил $(10,184 \pm 2,459)$. Наибольшие значения данного показателя отмечены у больных от 45 лет и старших. ФНП при средних параметрах $(11,748 \pm 4,005)$ наибольшего значения достиг в когорты пациентов в возрасте до 45 лет, однако у пациентов старшей вековой категории значения показателя незначительно уменьшалось.

Таблица 2

Показатели цитокинового статуса после перенесенного ишемического инсульта в зависимости от воз- расга

Показатель	Контроль	Возраст пациентов		
		До 45 лет	45 - 59 лет	Свыше 59 лет
ИЛ 1В	$10,400 \pm 0,573$	$13,920 \pm 2,732$	$14,450 \pm 4,531$	$14,782 \pm 4,015$
ИЛ 6	$8,220 \pm 0,347$	$11,103 \pm 3,092$	$11,274 \pm 3,188$	$12,482 \pm 2,436^{* **}$
ИЛ 8	$6,750 \pm 0,450$	$13,180 \pm 2,415$	$14,177 \pm 4,3705$	$13,482 \pm 3,831$
ИЛ 10	$19,645 \pm 1,945$	$8,580 \pm 1,679$	$8,153 \pm 2,198$	$7,329 \pm 1,914^{*}$
СРВ	$3,940 \pm 0,119$	$7,680 \pm 2,303$	$10,632 \pm 2,618^{*}$	$10,024 \pm 1,706^{*}$
ФНП	$4,350 \pm 0,115$	$12,020 \pm 3,063$	$11,712 \pm 3,734$	$11,388 \pm 4,751$

* - достоверное значение относительно группы больных до 45 лет ($p < 0,01$)

** - достоверность разницы между показателями П и Ш группы ($p < 0,01$).

В группе пациентов, которые перенесли ИЛИ, установлена корреляционная зависимость между возрастом пациентов и цитокинами. В возрасте до 45 лет - ИЛ 1В $r = 0,98$, ИЛ 6 $r = -0,4$, ИЛ 8 $r = -0,88$, ИЛ 10 $r = 0,37$, СРВ $r = 0,58$, ФНП $r = 0,72$. В группе от 45 до 59 - ИЛ 6 $r = -0,24$, ИЛ 10 $r = -0,38$. У пациентов свыше 59 лет установлено ИЛ 6 $r = 0,24$, СРВ $r = -0,38$.

При анализе изменений цитокиновых показателей в зависимости от пола было обнаружено, что содержание провоспалительных цитокинов, а именно ИЛ 6 был выше у лиц женского пола ($12,188 \pm 1,797$ против $11,380 \pm 3,353$ у мужского пола). При этом содержание СРВ (у мужчин $10,346 \pm 2,568$ против $9,812 \pm 2,216$) и ФНП (у мужчин $11,939 \pm 3,780$ против $10,959 \pm 4,375$) были выше у лиц мужской статьи. Показатели ИЛ 1 В, ИЛ 10 и ИЛ 8 были достоверно более высоки относительно группы контроля и практически не отличались между собой.

Для выявления зависимости изменений цитокиновых показателей от длительности послеинсультного периода нами были проанализированы показатели цитокинового статуса в четырех группах пациентов (таблица 3). В результате анализа установлено: наибольшее количество провоспалительных цитокинов, а именно ИЛ 8 ($14,406 \pm 3,169$) и ФНП ($11,861 \pm 3,939$) зафиксировано у больных, которые перенесли ишемический полушарный инсульт до 6 месяцев потому, а наименьшее количество данных показателей в группе больных, которые перенесли ИЛИ свыше 3 лет тому назад. Количество ИЛ 6 была несколько выше в период от 1 до 3 лет ($12,210 \pm 3,335$), однако существенно не отличаясь между другими группами. Показатели ИЛ 10 уменьшились во всех группах пациентов, однако

самыми низкими были у больных, которые перенесли ИПИ свыше 3 лет тому назад ($7,117 \pm 1,934$), а у других пациентов практически не отличались между собой. Содержание СРВ повысилось во всех группах, в сравнении с контрольной группой, однако наивысшие значения обнаружены у пациентов, которые перенесли ИПИ 1 - 3 года тому назад ($10,820 \pm 2,477$). В группе с имеющейся сопутствующей патологией, количество ИЛ 1В, ИЛ 8, СРВ, ФНП была достоверно ($p < 0,01$) выше в сравнении с группой контроля.

Показатели противовоспалительного ИЛ 10 были значительно снижены в обеих группах пациентов с достоверностью $p < 0,01$ относительно группы контроля, однако самыми низкими они были у пациентов с сопутствующей патологией. Количество ИЛ 6 практически не отличалась в данных группах.

Ввиду того, что среди пациентов были те, которые имели разную степень остеопороза и пациенты без остеопороза, нами были проанализированы цитокиновые показатели у больных, которые перенесли ИПИ с разными показателями минеральной плотности кости. Результаты представлены в таблице 4.

Анализ полученных значений параметров цитокинового статуса засвидетельствовал угнетение содержания противовоспалительного ИЛ 10 у всех больных, однако достигло своего максимума у больных с остеопорозными изменениями. Параметры ИЛ 1В, ИЛ 6, ИЛ 8 и ФНП были достоверно $p < 0,05$ увеличены у больных с остеопорозными изменениями в сравнении с контрольной

группой и больными без остеопорозных изменений. Показатели ИЛ 1В и ИЛ 6 у больных, в которых не было остеопорозных изменений практически не отличались с показателями контрольной группы. СРБ

был выше у больных с остеопорозными изменениями, однако без достоверной разницы относительно больных без остеопорозных изменений.

Таблица 3 Показатели ниток илового статуса у больных после перенесенного ишемического инсульта в зависимости от срока после перенесенного ИПИ

Показатель	срок после перенесенного ИПИ Контроль ---. ---- — ¹				
		до 6 месяцев	6-12 месяцев	1-3 года	свыше 3 лет
ИЛ 1В ИЛ 6 ИЛ 8	10,400*0,573	14,039*3,823	17,727*3,989*	13,930*4,215**	12,567*3,464
ИЛ 10 СРБ ФНП	8,220*0,347	11,784*3,055	11,436*2,029	12,210±3,335	10,050*2,957
	6,750*0,450	14,406*3,169	14,355*4,525	13,050*3,344	12,850*2,857
	19,645*1,945	8,016*1,952	7,946*2,231	8,190*2,226	7,117*1,934
	3,940*0,119	9,756*2,611	10,227*2,106	10,820*2,477	8,833*2,305
	4,350*0,115	11,861*3,939	11,500*3,712	11,435*4,104	11,500*5,106

* - достоверное значение относительно группы больных до 6 месяцев (p<0,01) ** - достоверные значения показателей следующих групп между собой (p<0,01).

Таблица 4

Показатель	Больные после перенесенного ИПИ			Р
	Контрольная группа	Без остеопороза	С остеопорозом	
ИЛ 1В	10,4*0,573	10,175*0,359	13,890*4,026*	<0,05
ИЛ 6	8,22*0,347	8,475*1,967	12,000*3,164*	<0,05
ИЛ 8	6,75*0,450	12,325*2,758*	14,263*4,140*	<0,05
ИЛ 10	19,645*1,945	8275*2,861*	7,707*2,018*	>0,05
СРБ	3,940*0,119	9,800*3,144*	10,463*2,446*	>0,05
ФНП	4,350*0,115	10,400*1,695*	11,827*3,665*	<0,05

Таким образом, у больных, которые перенесли ишемический инсульт, наблюдалась достоверная активация провоспалительных цитокинов на фоне притеснения противовоспалительных. Было уста

новлено, что указанные изменения углублялись с возрастом (в группе больных в возрасте свыше 60 лет), в случаях наличия сопутствующей патологии, при наличии остеопорозных изменений.

Цитокиновые показатели у больных, перенесших ишемический инсульт в зависимости от изменений МЩКТ

Литература

1. Бичкова Н.Г. Стан ЁиунноТ системи та циггокшоваго статусу у хвоих теля перенесеного гострого порушення мазкового кровообпу за ішемічним типом // Імунолоґія та алерголоґія: наука і практика 2010. № 3-4. С. 60-64.2. Жданов, Г. Н. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта / Г. Н. Жданов, М. М. Герасимова // Цитокины и воспаление. - 2006. - Том 5, N 1. - С. 27-30. 3. Зозуля І.С. Епідеміолоґія цереброваскулярних захворювань в Україні/ І. С. Зозуля, А. І. Зозуля // Украшський медичний часопис. -К, 2011, N 5.-С.38-41. 4. Зозуля І.С. Ёгсулът: стрэтеґія і тактика издання медичноґ допомоґи/ І. С. Зозуля, В. І. Цимбалюк, А. І. Зозуля // Украшський медичний часопис. -Київ:ТОВ "Морґюн", 2012,N N 5.- С.36-39). 5. Кетлінський С. А., Симбірцев А. С. Цитокины. — СПб: Фолиант, 2008. — 550 с. 6. Кладова, Е. .А Оценка медиаторов воспаления при ишемическом инсульт / Е. А Кладова, А. В.

* - достоверность между показателями контрольной группы и больными после перенесенного ИПИ (p<0,05); р - достоверность между больными после перенесенного ИПИ с остеопорозом и без дефицита костной ткани

7. Соснина, Б. М. Доронин // Цитокины и воспаление. - 2011. - т. 10, № 4. - С. 136-141. 7. Минаев С. В., Исаева А В, Обедин А Н. и др. С-реактивный белок — главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов // Медицинский вестник Северного Кавказа — 2011. — No 2. — С. 95-99. 8. Мищенко Т.С. Анашз егодемюлоґи церебровас- кулярних хвороб в У краґш // Судинш захворювання головного мозку. - 2010. - № 3.— С. 2-9.9. Симбірцев А. С. Цитокины новая система регуляції захисних реакцій організма // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1, № 1. С. 9-17.10. Хобзей Н.К., Мищенко Т.С, Голик В. А, Ипатов АВ. Епідеміолоґія інсульту, клінічніє і експертніє аспекти в Україні // Судини захворювання головного мозку. - 2010. - № 4. - С. 2-5. 11. Цимбалюк В.І, Бровченко М.С. Порушення циггокшо-гмунного статусу у хворих з насадками шюшчного шеулъту в рвн! періоди реабшпації // Укр. мед. часопис. - 2006. - № 4(48). - С. 141-144. 12. Biasucci L.M, Vitelli A, Liuzzo G. et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina// Circulation. 1997; Sep 16; 96(6): 2099-101.13. Esmon C. T. The discovery of the endothelial cell protein C receptor//J. Thromb. Haemost — 2010. — Vol. 8, No 1. — P. 2-5.14. Fisher M. J. Immunohematologic mechanisms in stoke/M. 1 Fischer//Brain Ischemia London, 1995. P. 97-103.15. Zawawi T.H, Alyafi W.A., Hashim I.A. T're value of serum interleukin-6 measurement in the investigation of patients suspected of myocardial infarction// Acta Cardiol. 1995; 50(5): p.387-96.