Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л. ШУПИКА

**Черенько Тетяна Макарівна**

УДК616.831-005.4:[612.017.3:616-008.6]:616.8

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОРЕКЦІЇ ЗАПАЛЬНО**-**НЕЙРОІМУННИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

**14.01.15 – нервові хвороби**

Автореферат

 **дисертації на здобуття наукового ступеня**

**доктора медичних наук**

**Київ - 2008**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі нервових хвороб Національного медичного університету імені. О.О.Богомольця МОЗ України

**Науковий консультант**

**доктор медичних наук, професор**

Віничук Степан Мілентійович,

**Національний медичний університет імені О.О.Богомольця,**

**кафедра нервових хвороб, завідувач кафедри**

Офіційні опоненти:

**Доктор медичних наук, професор**

**Западнюк Богдан Віталійович**

 Київський національний університет внутрішніх справ,

 кафедра судової медицини, начальник кафедри

**Доктор медичних наук, професор,**

Кузнєцова Світлана Михайлівна

**Інститут геронтології АМН України, відділ судинної патології головного мозку, завідуюча відділом**

**Доктор медичних наук, професор**

**Міщенко Тамара Сергіївна**

**Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України,**

**відділення судинної патології головного мозку, керівник відділення**

**Захист відбудеться "\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о “\_\_\_\_\_” годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.**

**З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.**

**Автореферат розісланий "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.**

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Т.М.Каліщук-Слободін

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Проблема інсульту беззаперечно визнається однією з найактуальніших в сучасній світовій медицині. Статистика інсульту дотепер залишається незадовільною: у світі щорічно виявляється інсульт у понад 7 млн. осіб, для майже 4,5 млн. пацієнтів судинна катастро­фа закінчується фатально [Leys D. et al., 2004]. Частота захворюваності на мозковий інсульт в Україні істотно перевищує таку у розвинених країнах і у 2006 р. становила 281,2 випадку на 100 тис. населення. Показник смертності, хоча і має тенденцію до зниження, проте майже вдвічі вищий за такий у розвинених країнах Європи [Міщенко Т.С., 2006, 2007].

Дослідження останніх років дали змогу визначити певну послідовність та взаємозв’язок між етапами багатоланцюгового процесу церебрального ішемічного пошкодження, розкрити основні механізми змін морфології мозкової тканини та її функціонального стану при ішемії та в післяішемічний період [Волошин П.В., 2001; Боброва В.І., 2003; Віничук С.М 2003, 2006; Кузнецова С.М., 2003; Зозуля І.С., 2006; Ткаченко О.В., 2006; Astrup J., 1981; Fisher M. et al., 1996; Siesjo B.K. et al., 1996]. Незважаючи на наявність універсальних закономірностей ішеміч­ного пошкодження мозку, процес церебральної ішемії індивідуалізований, особливості його перебігу та наслідки визначаються не тільки розміром необоротного пошкодження мозку, а й станом церебрального метаболізму, реактивністю імунно-ендокринної системи, півкульними, віковими та гендерними особливостями тощо [Гусев Е.И., 2001; Медведева С.Л., 2003; Кузнецова С.М., 2006;]. Патогенетично обґрунто­ване ведення гострого періоду інсульту також великою мірою впливає на перебіг захворювання [Євтушенко С.К., 2001; Головченко Ю.І., 2003, 2004; Западнюк Б.В., 2003; Самосюк І.З., 2006; Яворская В.А., 2006; Московко С.П., 2007; Шевага В.М., 2007].

Формування мозкового інфаркту відбувається переважно протягом 3-6 год. Серед механізмів, що беруть участь у “доформуванні” інфаркт­ного вогнища, поглиблюють післяішемічні порушення, а у 25-40% хворих, можливо впливають на прогресування неврологічних розладів у перші години після мозкової катастрофи [Castellanos M. et al., 2002; Vila N. et al., 2003; Rallidis L.S., 2006], значне місце відводиться післяішеміч­ному запаленню [Цимбалюк В.І. та співавт., 2005; Хама-Мурад А.Х. и соавт., 2007; De Graba T.J. et al., 1998; del Zoppo G. et al., 2000].

Доведено, що відстрочена загибель тканини мозку зумовлена широким колом регуляторних пептидів, до яких відносять медіатори запалення, цитокіни, нейротрофічні фактори [Скворцова В.И. и соавт., 2001; Жданов Г.Н. и соавт., 2006; Iadecola C. et al., 2001; Wen Y.D. al., 2006]. Саме вони визначають пошкодження мозку і захисні функції. Проте, не з’ясовано, як пов’язані локальні запальні події з перебігом ішемічного інсульту, розвитком ускладнень, погіршенням неврологічних функцій, чи всі маркери однаково інформативні щодо відображення пошкоджувальної дії післяішемічного запалення.

Патогенез гострих порушень мозкового кровообігу значною мірою пов’язаний зі змінами проникності гемато-енцефалічного бар’єру (ГЕБ), надійним показником порушення якого вважається поява в крові та лікворі нейроспецифічних білків (НСБ) [Чехонин В.П., 2000; Barone F.C. et al., 1995; Butterworth R.J. et al., 1998; Wu Y.C. et al., 2004]. Внаслідок порушення ГЕБ відбувається контакт НСБ з імунокомпетентними кліти­нами, індукція автоімунних реакцій, зокрема синтез нейроавтоантитіл, який може мати саногенний характер, або у разі неадекватності процесів авторегуляції спричиняти імунне пошкодження мозку шляхом включення у комплекс нейроімунно-запальних процесів. У літературі наводяться різні дані стосовно патогенетичної ролі НСБ – маркерів глії, мієліну, нейронів та антитіл до них, а також зв’язку показників автосенсибілізації з перебі­гом ішемічного інсульту, його наслідками [Лисяный Н.И и соавт., 1996; Ганнушкина И.В., 2000; Цимбалюк В.І. та співавт., 2006; da Rocha A.B. et al., 2006; Wunderlich M.T. et al., 2006], проте чітко не визначена їхня роль у складній системі нейроімунно-запальних процесів.

Хоча низка показників (лейкоцитоз, підвищення температури тіла, рівень С-реактивного протеїну (С-РП) в крові, фібриногену, глюкози, прозапальних цитокінів тощо) вважаються інформативними та використо­вуються з прогностичною метою під час моніторингу запальної відповіді [Дзяк Л.А., 1995; Скворцова В.И. и соавт., 1999; Григорова І.А., 2006;
Vila N. et al., 2000, 2003; Castellanos M. et al., 2002] не визначена значущість кожного з них в їхній сукупності, не розроблена математична модель прогнозу, яка б консолідувала найбільш важливі показники місцевого запалення та нейроавтосенсибілізації і давала можливість використати їх для індивідуального прогнозу наслідків гострого періоду інсульту.

Інтенсивне вивчення цитокінових механізмів локального запалення у разі ішемічного ураження мозку, а також успіх в умовах експерименту щодо застосування антагоністів молекул клітинної адгезії, антагоністів та блокаторів рецепторів до цитокінів, який проявлявся у обмеженні вогнища фокальної ішемії [Barone F.C. et al., 2000; Krams M. et al., 2003; Sughrue M.E. et al., 2004], створили передумову для формування нового перспективного напряму у лікуванні ішемічного інсульту, суть якого полягає у гальмуванні та/або усуненні постішемічного локального запалення. Потенційні терапевтичні агенти – протизапальний цитокін
IЛ-10, анти-ІСАМ-1-антитіла, а також антитіла до лейкоцитарних адгезивних молекул – інтегрінів СD11-СD18, селективні інгібітори індуцибільної NO-синтази, циклоксигенази-2 (ЦОГ-2). Розробка стратегії протизапальної терапії триває, шляхи терапевтичного впливу на місцеве запалення потребують додаткових досліджень; не розроблено диференційованого комплексного підходу до обмеження місцевого післяішемічного запалення у хворих з інсультом, яке б ґрунтувалося на результатах попередніх експериментальних досліджень.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана згідно з планами наукових досліджень кафедри нервових хвороб Національного медичного університету імені
О.О. Богомольця, є фрагментом наукових тем: “Вивчення клініко-гемоднамічних та біохімічних критеріїв оцінки прогнозу ішемічного інсульту в різні періоди розвитку” (№ держреєстрації 0194U017978); “Вивчення ефективності застосування деяких енцефалотропних та дезагрегантних засобів у лікуванні хворих на гострі та повільно прогресуючі порушення мозкового кровообігу” (№ держреєстрації 0101V000628); “Вивчення впливу деяких несприятливих чинників на перебіг та вихід ішемічного інсульту” (№ держреєстрації 0198U0032978).

**Мета роботи.** Підвищити ефективність лікування хворих на ішемічний інсульт шляхом клініко-нейроімунобіохімічного та експери­ментального обґрунтування доцільності корекції запально-нейроімунних порушень, визначення показань до її проведення та удосконалення існуючих методів лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити взаємозв’язок найвагоміших показників локальної запальної відповіді з клінічним перебігом гострого ішемічного інсульту та його наслідками.
2. Дослідити динаміку вивільнення нейроспецифічних антигенів – маркерів нейронів та глії – у ранні строки після інсульту та їхню інформативність щодо перебігу гострого періоду.
3. Вивчити стан нейроавтоімунних реакцій на специфічні мозкові антигени у хворих на ішемічний інсульт в гострий період та встановити клініко-патогенетичні кореляції.
4. Оцінити особливості перебігу найгострішого періоду інсульту залежно від стану запально-нейроімунних порушень та його вплив на наслідки гострого періоду.
5. Визначити корелятивні зв’язки між запально-нейроімунними, клініко-гемодинамічними та нейрорентгенологічними показниками у хворих в гострий період ішемічного інсульту.
6. Вивчити морфофункціональні прояви постішемічного запалення в експерименті та можливості його фармакологічної корекції.
7. Дослідити клінічні прояви впливу неспецифічної протизапальної терапії в експерименті на щурах.
8. Оцінити інформативність показників запально-нейроімунних порушень для прогнозу ішемічного інсульту.
9. Створити математичну модель прогнозу наслідків інсульту в гострому періоді з урахуванням основних показників запально-нейроімунних порушень.
10. Розробити спосіб терапевтичної корекції локальних запальних порушень у гострому періоді ішемічного інсульту на основі порівняльної характеристики неспецифічних протизапальних препаратів та визначити показання для її призначення.

*Об’єкт дослідження.*Гостре порушення мозкового кровообігу: ішемічний інсульт в гострому періоді; експериментальна фокальна перманентна ішемія.

*Предмет дослідження.*Післяішемічне запалення та нейроавто­сенсибілізація – гуморальні та морфофункціональні прояви, співставлення з неврологічним статусом (на тлі традиційної базисної та неспецифічної протизапальної терапії), показниками нейровізуалізації та мозковим кровотоком.

*Методи дослідження:* клініко-неврологічне дослідження, магнітно-резонансна томографія, комп’ютерна томографія, ультразвукове дослідження стану гемодинаміки в екстра- та інтракраніальних судинах каротидного та вертебрально-базилярного басейнів, метод імунофермент­ного аналізу маркерів запалення та нейроавтосенсибілізації, метод створення експериментальної церебральної фокальної ішемії у щурів, світлооптична та електронна мікроскопія, морфометрія, статистичні методи.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше на основі дослідження маркерів запалення та мозкового пошкодження в ранні строки гострого періоду доведена можливість відображати тяжкість вихідного неврологічного дефіциту у хворих з ішемічним інсультом та встановлені оптимальні терміни їхнього визначення (для кожного показника). Встановлена залежність між вмістом маркера запалення в динаміці гострого періоду та наслідками інсульту, визначені терміни, в які спостерігається найбільш виражена кореляція між вмістом запального маркера та наслідками інсульту на 21-у добу. Доведено, що не стільки рівень показника клітинного пошкодження, або цитокінового маркера запалення при госпіталізації хворого (у 1-у добу), скільки його динаміка на 7-у добу впливає на наслідки інсульту.

Вперше виявлено взаємозв’язок між неврологічними наслідками інсульту на 21-у добу та певною спрямованістю змін концентрації цитокінів у хворого, тобто ступенем дисбалансу про- та протизапальних цитокінів. Це дало підстави визначити відмінності між сприятливим та несприятливим перебігом інсульту.

Вперше показано, що автоімунні реакції на НСБ в гострому періоді інсульту характеризуються певним рівнем та особливостями динаміки залежно від тяжкості неврологічних порушень; встановлено взаємозв’язок між ступенем відновлення неврологічних функцій та рівнем нейроавтосенсибілізації.

Вперше вивчено внесок локально-запальних та нейроімунних реакцій у процес раннього неврологічного погіршення після ішемічного інсульту та охарактеризовано відмінності прогресуючого перебігу інсульту в перші дві доби після розвитку за вмістом маркерів запалення, рівнем мозкового клітинного пошкодження та гемодинамічними показниками.

Вперше створена математична модель прогнозу наслідків інсульту в гострому періоді за допомогою множинного регресійного та дискримінантного аналізів з урахуванням основних показників запально-нейроімунних порушень.

Вперше розроблено спосіб терапевтичної корекції локальних запальних порушень у гострому періоді ішемічного інсульту на основі порівняльної характеристики неспецифічних протизапальних препаратів та показано, що клінічний ефект асоціюється з її спроможністю регулювати цитокінові, гострофазово-запальні та нейроавтоімунні реакції.

**Практичне значення отриманих результатів.** Встановлено, що показники запалення не тільки відображують вихідний ступінь тяжкості мозкового ураження, а й беруть участь у прогресуванні церебрального післяішемічного пошкодження; обмеження післяішемічного запалення поліпшує наслідки ішемічного інсульту в гострому періоді і цим зумов­лена доцільність застосування протизапальної терапії в його ранні строки.

Показано, що процес раннього неврологічного погіршення після ішемічного інсульту відбувається за участю чинників локального запалення, визначені найважливіші з них та доведена необхідність їх своєчасної корекції.

Розроблено спосіб терапевтичної корекції локальних запальних порушень у гострому періоді ішемічного інсульту на основі порівняльної характеристики неспецифічних протизапальних препаратів, який дає змогу поліпшити ефективність лікування та наслідки гострого періоду, зокрема функціональні, за рахунок пригнічення запально-нейроавтоімунних порушень. Визначена категорія хворих, у яких найбільш доцільно застосування зазначеного способу лікування.

На основі аналізу даних клініко-неврологічного, інструментального та лабораторно-імунобіохімічного дослідження визначені показники, які відображують вихідну тяжкість неврологічного дефіциту, розмір вогнища, запально-нейроавтоімунний статус і корелюють з наслідками інсульту. Розроблена модель прогнозу ішемічного інсульту в його гострому періоді, яка дозволяє з високою точністю передбачити ступінь неврологічного дефіциту (в балах за шкалою NIHSS) та належність до категорії “поліпшення та без такого” в кінці гострого періоду.

Результати дослідження впроваджені в практику роботи неврологічних відділень Центральної міської лікарні м. Києва, міської клінічної лікарні №4 м. Києва, навчальний процес кафедри нервових хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійною науковою роботою здобувача. Автором проведені аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи, особисто сформульовані мета та завдання дослідження, розроблена програма дослідження, створено базу даних в програмі “ACCESS”, вибрані методологічні підходи. Головним є вклад дисертанта в проведення комплексного клініко-неврологічного, інстру­ментального, нейроімунологічного та експериментального дослідження. Автором самостійно проведений статистичний аналіз та обробка даних із застосуванням комп’ютерних програм, проаналізовані та узагальнені отримані результати, сформульовані основні положення та висновки; підготовлені та опубліковані результати дослідження.

**Апробація.** Матеріали дисертаційної роботи представлені: на 30-у Дунайському симпозіумі з неврології (25-28 серпня 1998 р., Кремс, Австрія), 32-у Скандинавському конгресі неврологів (10-13 червня 1999 р., Оулу, Фінляндія), науково-практичній конференції: “Нейроімунологія в неврології та нейрохірургії” (25-26 квітня 2000 р.), науково-практичній конференції, присвяченій 125-річчю ЦМКЛ (15-16 вересня 2000 р., Київ), науково-практичній конференції “Актуальные вопросы диагностики и лечения сосудисто-мозговой недостаточности и распространенного атеросклероза” (10-12 січня 2003 р., Свалява), на V Міжнародному симпозіумі “Актуальні питання неврології” (23-25 квітня 2003 р., Судак), Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю до 100-річчя від дня народження А.Г. Панова “Современное состояние проблемы нейроинфекций”, XIV Всеросійській конференції “Нейро­иммунология” (19-22 мая 2005 г., Санкт-Петербург), на засіданнях Київського міського науково-практичного товариства неврологів та нейрохірургів 26 листопада 2002 р. та 25 жовтня 2005 р., VIII Ювілейному з’їзді всеукраїнського лікарського товариства, присвяченому 15-річчю організації (21-22 квітня 2005 р., Івано-Франківськ), на Першому національному конгресі “Інсульт та судинно-мозкові захворювання” (14-15 вересня 2006 р., м. Київ), на I-у з’їзді судинних та ендоваскулярних хірургів України (16-18 листопада 2006 р., Київ) на Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі “Ліки та життя” (7-10 лютого 2007 р., Київ), на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Когнітивна діяльність при старінні” (29-30 січня 2008 р., Київ).

Дисертація апробoвана і рекомендована до захисту апробаційною радою зі спеціальності “Нервові хвороби та психіатрія” Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 38 наукових праць, з яких 23 у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, в тому числі: 1 монографія (в співавторстві) та розділи в двох монографіях, 20 праць у наукових журналах, рекомендованих ВАК України, 10 – у матеріалах та збірниках тез наукових форумів; отримано 3 деклараційних патенти на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 345 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу про матеріали та методи дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 75 таблицями, 82 рисунками і 18 мікрофотографіями. Бібліографічний список включає 497 джерел, серед яких 103 – кирилицею та 394 – латиницею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал та методи дослідження.** Робота основана на результатах обстеження і лікування 463 хворих з ішемічним інсультом, що перебували в неврологічних клініках ЦМКЛ м. Києва і клінічної лікарні №4 м. Києва за період 1998-2006 рр.

Серед обстежених хворих, яким було проведено клініко-неврологічне, нейровізуалізаційне (магнітно-резонансно-томографічне або комп’ютерно-томографічне), імунобіохімічне та електрофізіологічне обстеження, 207 (44,7%) становили чоловіки і 256 (55,3%) жінки віком від 38 до 81 року, у середньому 62,3±0,45 роки.

У 396 (85,5%) хворих гостре порушення мозкового кровообігу розвинулось у каротидному басейні; з них у 227 (49%) – у лівому каротидному та 169 (36,5%) в басейні правої внутрішньої сонної артерії. У 208 (44,8%) хворих було ураження лівої середньої мозкової артерії (СМА), у 19 (4,2%) – лівої передньої мозкової артерії (ПМА). У 152 (32,8%) пацієнтів гостре порушення мозкового кровообігу відбулось в басейні правої СМА, у 17 (3,7%) – правої ПМА. Інфаркт у судинах вертебрально-базилярного басейну виявлявся в 67 (14,5%) спостережень.

Обстеження хворих проводили за загальним алгоритмом з використанням формалізованих карт, які в подальшому використовували для формування комп’ютерної бази даних за допомогою програми Microsoft Access 2000.

В дослідження включали пацієнтів, у яких з моменту розвитку перших симптомів церебральної катастрофи до госпіталізації в неврологічне відділення пройшло не більше 12 год.

Вираженість неврологічних розладів у хворих оцінювали за шкалою Національного Інституту здоров’я США (NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale, USA) на 1-3-ю, на 7-у, 14-у, 21-у добу (Odderson I.R., 1999); повсякденну життєву активність і функціональні наслідки визначали за індексом Бартеля (Barthel D.W., 1965).

Хворим проводили загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічні аналізи крові, досліджували показники гемостазу: концентрацію фібриногену та фібрину за методом Рутберга, проводили етаноловий тест (Breen F. et al., 1968) визначали активований час рекальцифікації, протромбіновий час (Quick A., 1966). Проводили електрокардіографію, дослідження очного дна, люмбальну пункцію. Діагноз ішемічного інсульту було підтверджено даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку, у випадку з летального наслідку – патоморфологічним дослідженням. МРТ головного мозку виконували на апараті “FLEXART” (Toshiba) з напруженістю поля 0,5 Тл. Визначення об’єму вогнища ураження проводили за формулою еліпсоїда:

V = 0,52 х А х В х С,

де V – об’єм вогнища ураження і А, В і С – його діаметри; 0,52 – коефіцієнт для підрахунку об’єму неправильного еліпса [Левада О.А., 1999; Сомик К.И. и др., 2002]. Дослідження магістральних судин голови в екстракраніальному відділі та стану інтракраніальної гемодинаміки проводили за допомогою ультразвукового допплерографа “Multigon 500M” (фірма Multigon Industries Inc, США).

Для визначення етіопатогенезу захворювання проводили дуплексне сканування, ехокардіоскопію.

Для лікування 269 хворих традиційними методами застосовували максимально уніфіковану диференційовану терапію, яка передбачала призначення антитромботичних та антиагрегантних препаратів у випадку атеротомботичного інсульту та лакунарного інфаркту та антикоагулянтну терапію у разі кардіоемболічної природи інсульту або прогресуючого перебігу атеротромботичного інсульту за винятком випадків з великим вогнищем ураження.

Вплив неспецифічної протизапальної терапії вивчали у 194 хворих за розробленими нами способами, захищеними деклараційними патентами на корисну модель №10664 та №23237.

Гуморальні нейроавтоімунні реакції у хворих з ішемічним інсультом вивчали за вмістом автоантитіл до нейроспецифічних білків: основного білка мієліну (ОБМ), маркера глії S-100 та нейронспецифічної єнолази (НСЄ) методом твердофазного імуноферментного аналізу [Черенько Т.М., 1989]. Концентрацію НСЄ в сироватці крові визначали за допомогою набору реактивів для кількісного твердофазного методу імуноферментного аналізу (ІФА) за принципом “cендвіча” NSE-EIA<DIAplus> виробництва концерну Ф. Хоффман-Ля Рош і К (Базель, Швейцарія). Концентрацію S-100B в сироватці крові – за допомогою набору реактивів для кількісного імуноферментного аналізу CanAg S-100 EIA “CanAg DiagnosticsAB” (Гетебoрг, Швеція). ОБМ виділяли за модифікацією Палладіна О.В. [О.В. Палладин и соавт., 1970].

Концентрацію С-РП в сироватці крові визначали за допомогою твердофазного методу ІФА. Використовували набір реактивів для кількіс­ного імуноферментного аналізу CRP-EIA KIT виробництва DAI (США).

Концентрацію цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-б) у сироватці крові визначали за допомогою кількісного твердофазного методу ІФА с використанням комерційних наборів тест-системи “Протеиновый контур” (Санкт-Петербург, Росія).

Експерименти виконані на 39 безпородних білих щурах – самцях з середньою масою тіла 254,6±10,9 г з модельованою гострою фокальною церебральною перманентною ішемією, у яких проведено морфологічні дослідження неокортексу в ділянці сенсомоторної кори.

Ультратонкі зрізи товщиною 600 А виготовляли на ультратомах LKB (Швеція) і Reicherdt-Jung (Австрія) та вивчали за допомогою електронного мікроскопа ЕМ-400Т фірми “PHILIPS” (Нідерланди). Напівтонкі зрізи завтовшки 1 000 А, забарвлювали метиленовим синім-піронином та вивчали за допомогою світлооптичного мікроскопа Axiophot фірми “OPTON” (Німеччина). Морфометричний аналіз серійних напівтонких та ультратонких зрізів проводили за допомогою системи аналізу зображень IBAS-2000 фірми “KONTRON” (Німеччина).

Тварин було розділено на 5 груп – групу контролю (псевдооперовані щури) і 4 дослідні групи з моделлю церебральної ішемії по 9 щурів у кожній: група “нелікованих тварин”; щури, що отримували пентоксифілін в дозі 50 мг/кг на добу – “традиційно ліковані” (І група); щури, що отримували пентоксифілін у дозі 50 мг/кг і мелоксикам в дозі
30 мг/кг на добу (ІІ група); щури, що отримували мелоксикам у дозі
30 мг/кг на добу і пентоксифілін в дозі 200 мг/кг на добу (ІІІ група).

Препарати вводили тваринам інтраперитонеально в разовій дозі через 3 год після судинної події протягом 7 діб.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Дослідження стану післяішемічного локального запалення на підставі аналізу вмісту цитокінів засвідчило, що у хворих з ішемічним інсультом у першу добу вміст ІЛ-1в, ІЛ-6, ФНП-б, ІЛ-4 у сироватці крові достовірно підвищувався і становив відповідно (108,43±5,21), (138,23±5,27), (80,47±4,75), (87,25±4,02) пг/мл (p<0,01 порівняно з контролем). Рівень цитокінів, за винятком ІЛ-1в, достовірно корелював (p<0,001) з неврологічним дефіцитом у 1-у добу, причому коефіцієнт кореляції був вдвічі вищим для ІЛ-6, ніж для ФНП-б (відповідно r=0,537 і r=0,209), а між ступенем тяжкості неврологічних розладів та рівнем ІЛ-4 спостерігалась обернена помірна кореляція (r=-0,402).

Попри наявність клініко-імунобіохімічних корелятивних зв’язків, середні концентрації ІЛ-6 та ІЛ-4 не завжди достовірно відрізнялися. Так, середній вміст ІЛ-6 у хворих з легким неврологічним дефіцитом у 1-у добу був достовірно нижчим, ніж у разі значного неврологічного дефіциту (p<0,001). Однак у хворих з неврологічним дефіцитом середньої тяжкості та тяжким концентрації ІЛ-6 не відрізнялись

Виявлено, що у разі тяжкого ступеня неврологічних порушень концентрація ІЛ-4 була достовірно нижчою, порівняно з такою при легких неврологічних розладах (p<0,01). Це підтверджує, що розвиток локального запалення – результат дисбалансу в системі регуляції медіаторів і рівень запальних реакцій може залежати від недостатньої продукції протизапальних цитокінів, зокрема ІЛ-4, а не тільки від підвищеної активності прозапальних медіаторів.

Середні концентрації ФНП-б і ІЛ-1в у першу добу після судинної події не відрізнялися за різних ступенів тяжкості ішемічного інсульту (p>0,05).

Враховуючи важливе значення в доформуванні інфаркту, що може тривати кілька діб, не тільки величини початкової концентрації прозапальних медіаторів, яка, можливо, генетично зумовлена активністю імунної системи, а й подальших її змін протягом 7-и діб, коли запальні реакції досягають максимального розвитку, ми провели клініко-імунобіохімічне порівняння динаміки рівня цитокінів з 1-ї по 7-у добу та зміни бала неврологічного дефіциту протягом 7-и та 21-ї доби у хворих з нефатальним інсультом.

На 7-у добу достовірно знижувався вміст ІЛ-6 – до (76,84±4,31) пг/мл, водночас його середні концентрації залишались значно вищими за контрольний рівень (p<0,01).

Виявлено, що вміст ФНП-б на 7-у добу достовірно знижувався в 85,5% випадків та більш точно, ніж у 1-у добу, асоціювався з певним ступенем тяжкості неврологічних порушень під час госпіталізації. Різниця між рівнем цитокіну у хворих з вихідним легким та середньо-тяжким неврологічним дефіцитом ((41,29±4,31) та (72,69±8,95) пг/мл відповідно, а також з легкими і тяжкими неврологічними розладами ((41,29±4,31) та (68,75±7,43) пг/мл стає достовірною (р=0,001). Це зумовлено зниженням на 7-у добу концентрації цитокіну у разі легких неврологічних розладів до контрольного рівня. На відміну від ФНП-б, вміст ІЛ-6, хоча і знижувався значною мірою на 7-у добу, проте достовірно перевищував контрольні показники у разі легкого неврологічного дефіциту. Імовірно, зменшення концентрації ФНП-б до нормального рівня більш адекватно відображує відсутність прогресування післяішемічних запальних порушень у хворих з легкими пошкодженнями мозкової тканини, що корелює зі сприятливими наслідками легкого інсульту.

На 7-у добу після ішемічного інсульту спостерігалося незначне зниження концентрації ІЛ-4 до (79,53±4,89) пг/мл, (р=0,226). Середній вміст цитокіну в сироватці залишався вищим за контроль у всіх хворих незалежно від вихідного ступеня тяжкості неврологічних розладів (р<0,01). Водночас, незважаючи на статистично незначущі зміни концентрації ІЛ-4 на 7-у добу, кореляційні зв’язки з початковим неврологічним дефіцитом слабшали (r=-0,417 та r=-0,27 відповідно на
1-у та на 7-у добу), хоча залишались достовірними. Цей факт можна пояснити тим, що зміни концентрації ІЛ-4 на 7-у добу не були односпрямованими в усіх хворих, а також, можливо, залежали не лише від ступеня тяжкості неврологічних порушень при надходженні, а й від динаміки неврологічного статусу.

При аналізі динаміки неврологічних розладів на 7-у добу було встановлено, що у 40 (58,8%) хворих зменшувався неврологічний бал за NIHSS, у 28 (49,2%) – він не змінювався або збільшувався. Слід зазначити, що негативна неврологічна динаміка переважно відображувала результати раннього неврологічного погіршення в перші 24-48 год після інсульту.

При аналізі вмісту ІЛ-6 та ФНП-б у хворих з різною динамікою неврологічних функцій протягом 24-48 год виявлено, що кращому регресу неврологічних розладів на 7-у добу відповідали більш низькі концентрації цитокінів у 1-у добу порівняно з хворими без позитивної динаміки неврологічного статусу – ((123,63±6,28) проти (158,38±7,72) пг/мл (р=0,001) та ((70,55±4,7) проти (96,57±9,69) пг/мл (р=0,009) та більший спад концентрації цитокіну. Слід зазначити, що для ІЛ-6 спад на 7-у добу у випадках поліпшення в 1,4 перевищував аналогічний показник у хворих без поліпшення, а для ФНП-б – в 5,1 разу, що свідчить про різну клініко-патогенетичну значущість чинників запалення.

Твердження, що однією з можливих причин відстроченого пошкодження ішемізованої зони мозку, тісно пов’язаного з динамікою неврологічного статусу, можуть бути запальні реакції за участю активованої мікроглії з гіперпродукцією прозапальних цитокінів, високий рівень яких зберігається протягом 7 діб, припускає зв’язок вмісту прозапального цитокіну в крові та неврологічного статусу хворого. Ймовірно існує збалансована взаємодія прозапальних та протизапальних медіаторів, яка обмежує патологічний розвиток локальної запальної події і сприяє адекватному відновленню неврологічних порушень у випадку позитивної динаміки неврологічних функцій і їхній дисбаланс у запально-нейроімунному каскаді корелює з відсутністю позитивної динаміки неврологічного статусу хворих.

Аналіз динаміки неврологічних порушень на 21-у добу дав змогу виділити такі групи хворих: з повним відновленням неврологічних функцій, поліпшенням неврологічного статусу – в цю групу ввійшли хворі, клінічний бал яких зменшувався на 4 та більше, пацієнти без істотного (менше ніж на 4) зменшення неврологічного бала, хворі з погіршенням неврологічного статусу (збільшення бала неврологічного дефіциту хоча б на 1). Поліпшення неврологічного статусу констатовано у 52 (38,8%) пацієнтів, відсутність динаміки спостерігалася у 45 (33,6%), погіршення стану – у 19 (14,2%), померло 18 (13,4%) хворих. Порівняння вмісту цитокінів у хворих з різним перебігом гострого періоду інсульту, засвідчило, що його наслідки на 21-у добу залежали від концентрації цитокінів у 1-у добу.

З’ясувалось, що середні концентрації ІЛ-6 та ФНП-б у 1-у добу у хворих з поліпшенням неврологічного статусу в кінці гострого періоду достовірно відрізнялись від таких у пацієнтів без поліпшення ((129,85±5,62) та (147,36±5,06) пг/мл, р=0,042, і (71,62±5,49) та (89,31±5,67) пг/мл, р=0,024).

 Порівняння середніх концентрацій ІЛ-4 у хворих залежно від наслідку інсульту в гострому періоді зазначило, що за вмістом протизапаль­ного цитокіну достовірно відрізнялись не тільки хворі з поліпшенням неврологічних функцій та негативною їх динамікою ((102,44±3,38) та (68,20±4,76) пг/мл, р=0,001), але й пацієнти, в яких були відсутні істотні неврологічні зрушення ((102,44±3,39) та (86,09±4,86) пг/мл, р=0,006). Звертає на себе увагу обернено пропорційна залежність між концентра­цією ІЛ-4 та наслідками гострого періоду: хворі з вищим вихідним рівнем ІЛ-4 відновлювались краще. Це цілком узгоджується з тезою, що однією із складових поганих функціональних наслідків та неповного відновлення неврологічних функцій у світлі запально-нейроімунної концепції вторин­ного пошкодження мозку у випадку гострої ішемії може бути відносно низький рівень протизапальних цитокинів порівняно з прозапальними.

За вмістом ІЛ-1в, хворі з незадовільним відновленням невроло­гічних функцій та ті, які відновили неврологічні порушення, достовірно не відрізнялись (р=0,15). Можливо, це зумовлено тим, що ІЛ-1в секретується великою кількістю різних клітин, активація яких унаслідок ішемії призводить до підвищеного рівня цитокіну і він відіграє лише пускову роль в ініціації післяішемічного запалення.

Більш об’єктивним показником при моніторингу запальної відповіді, який дає змогу нівелювати методичні відмінності, а також вплив індивідуальної імунологічної реактивності хворих, зокрема гіперергічної, слід вважати величину спаду показника (табл. 1).

*Таблиця 1*

**Кореляційні зв’язки між тяжкістю неврологічного дефіциту
на 21 добу після інсульту та рівнем прозапальних цитокінів**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | ІЛ-61 доба | ФНП-б1 доба | ІЛ-67 доба | ФНП-б 7 доба | Спад ІЛ-6 | Спад ФНП-б |
|  Бал за NIHSS | 0,43\* | 0,35\* | 0,64\* | 0,65\* | 0,67\* | 0,67\* |
| Наслідки (поліпшення, без поліпшення) | 0,36\* | 0,32\* | 0,53\* | 0,57\* | 0,68\* | 0,55\* |

Примітка. \* p < 0,05 – достовірність коефіцієнта кореляції.

Встановлено, що наслідки гострого періоду інсульту більшою мірою залежали від величини спаду ІЛ-6 на 7-у добу (r=0,68), ніж від його абсолютних концентрацій у 1-у та 7-у добу (r=0,36 та r=0,53 відповідно). Це, ймовірно, відображує зв’язок маркера запалення з трансформацією вогнища ішемії.

Виявлено тісну кореляцію між наслідками гострого періоду інсульту та концентрацією іншого прозапального цитокіну – ФНП-б на
7-у добу (r=0,65 порівняно з r=0,35 у 1-у добу), ще тісніша обернена кореляція спостерігалась зі спадом маркера на 7-у добу (r=0,67).

Встановлено, що поліпшення неврологічних функцій на 21-у добу асоціюється зі спадом ІЛ-6 на 7-у добу < 50% (52,5%). Для ФНП-б цей показник у випадку сприятливих наслідків становив 24,5%. Сприятливий наслідок прогнозували у разі підвищення вмісту ІЛ-4 на 1-у добу у 2,25 разу порівняно з контролем, з чутливістю тесту 76,3% та специфічністю 55,2%.

Одним з найважливіших показників наявності гострофазового запалення вважається С-РП. Середні концентрації С-РП у крові достовірно перевищували нормальний рівень у 58 (74,4%) хворих та становили 9,80±5,84 мг/л. Спостерігалось збільшення концентрацій С-РП за умови зростання ступеня тяжкості ішемічного інсульту, хоча і не виявлено достовірних відмінностей між різними за тяжкістю неврологічного дефіциту групами хворих у 1-у добу. Дослідження С-РП на 7-у добу після інсульту у хворих засвідчило, що концентрації С-РП залишалися достовірно вищими порівняно з донорськими рівнями ((9,6±0,6) мг/л, р<0,05) та істотно не відрізнялися від вмісту маркера у 1-у добу. Це узгоджується з загальною уявою про “сценарій” розвитку локального післяішемічного запалення, кульмінація якого припадає на перший тиждень після судинної події.

При порівнянні рівня гострофазового маркера у хворих різних груп виявлено, що концентрації С-РП у пацієнтів з повним відновленням або поліпшенням неврологічних функцій у кінці гострого періоду достовірно нижчі, ніж у хворих з погіршенням неврологічного статусу ((7,14±0,72) і (15,47±2,32) мг/л відповідно, р=0,001). Хворі з фатальними наслідками ішемічного інсульту мали більш високий середній рівень С-РП (р=0,002) не тільки порівняно з пацієнтами з повноцінним відновленням, а і з хворими, що відновилися неповністю (10,40±1,13) мг/л.

Хворі з концентрацією С-РП, що перевищувала середнє значення (9,8 мг/л) у 1-у добу мали вищий відносний ризик незадовільних наслідків у гострому періоді, який становив 3,47 (95% СІ 1,64-7,37; p<0,05). Найбільший відносний ризик незадовільного відновлення – 5,47 (95% СІ 1,44-0,68; р<0,02) спостерігався у пацієнтів з рівнем С-РП понад 13 мг/л, причому середні концентрації маркера в хворих з фатальними наслідками дорівнювали (16,38±1,53) мг/л, а відносний ризик летального наслідку в когорті хворих з концентрацією С-РП понад 13 мг/л становив 9,32 (95% СІ 2,05-42,36). Патофізіологічне значення асоціації між рівнем С-РП та прогнозом не до кінця зрозуміле. Експериментальними дослідженнями показано, що С-РП може брати безпосередню участь у судинному пошкодженні [Di Napoli M. еt al., 2001]. Також вважається, що підвищення рівня С-РП може посилювати коагуляцію через експресію тканинного фактора і, таким чином, погіршувати наслідки інсульту, зумовлювати фатальний вихід [Willcox B.J. at al., 2004].

Виявлений зв’язок між підвищеним рівнем С-РП у хворих в першу добу після розвитку інсульту та якістю відновлення неврологічних функцій може бути свідченням ролі запального каскаду у вторинному нейрональному пошкодженні після гострої церебральної ішемії. Можливо, у хворих з підвищеним рівнем С-РП відбувається поширення інфаркту мозку за рахунок трансформації ішемічної напівтіні, що, корелює з незадовільним наслідком, тобто таким чином виявляється внесок післяішемічного запалення в мозкове ішемічне пошкодження. Слід зазначити, що підвищений рівень С-РП спостерігався і у 12% хворих з лакунарним інсультом; у 9% хворих з великовогнищевим інсультом концентрації С-РП у крові не перевищували показники здорових донорів; близько 25% пацієнтів мали нормальний рівень С-РП після інсульту. Такі факти можна пояснити індивідуальною імунологічною реактивністю хворих та тим, що інсульт не індукує повний спектр гострозапальних реактантів.

Інформативними показниками порушення ГЕБ, ризику розвитку автоімунних реакцій вважають НСБ: основний білок мієліну (ОБМ), маркер глії – білок S-100 та нейронспецифічну єнолазу (НСЄ). Дослід­ження рівня S-100 засвідчило, що в усі терміни обстеження його вміст достовірно (p<0,001) переважав контрольний показник ((0,08±0,035) нг/мл). На 3-ю добу спостерігався пік концентрації білка S-100 15-кратне збільшення його вмісту – до (1,21±0,098) нг/мл, на 7-у добу рівень S-100 хоча і зменшувався (до (0,75±0,08) нг/мл), але достовірно переважав вміст в 1-у добу що, ймовірно, характеризувало особливості метаболізму та кінетику вивільнення нейроспецифічного білка з гліальних клітин при їх пошкодженні. Встановлено позитивний достовірний корелятивний зв’язок між концентрацією білка S-100 і розміром інфаркту (r=0,54). На 3-ю добу в хворих з великими інфарктними вогнищами виявлялись найвищі концентрації білка ((1,99±0,15) нг/мл). Достовірно відрізнялись за вмістом S-100 хворі із середніми та малими розмірами вогнищ ішемії – відповідно (1,14±0,10) і (0,59±0,14) нг/мл.

Пік концентрації нейронального маркера НСЄ виявлено, аналогічно S-100, на 3-ю добу після розвитку інсульту ((32,33±2,93) нг/мл проти (20,72±1,58) нг/мл у 1-у добу, р=0,002). На 7-у добу вміст НСЄ зменшувався і достовірно не відрізнявся від рівня під час госпіталізації ((22,67±6,31) нг/мл; р=0,41), залишаючись вищим за контроль.

Концентрація НСЄ та розмір інфаркту також позитивно корелювали між собою (r=0,41). Показано, що концентрація нейро­нального антигену у разі великих вогнищ майже в 4 рази перевищує його вміст у разі дрібних вогнищ інфаркту. З’ясувалось, що середні концентрації білків S-100 та НСЄ вищі у хворих з атеротромботичним та кардіоемболічним генезом інсульту за такі у пацієнтів з лакунарним інфарктом. Водночас, з урахуванням розміру вогнища відмінності стають недостовірними.

Нами виявлено, що вміст НСЄ та S-100 пов’язаний з наслідками інсульту на 21-у добу. Встановлено кореляційний зв’язок між концентраціями НСЄ на 3-ю добу та балом неврологічного дефіциту на 21-у добу (r=0,51) та ще більш тісний зв’язок на 7-у добу (r=0,56), хоча коефіцієнт кореляції виявився меншим, ніж для S-100 (r=0,85).

Найінформативніший з точки зору прогнозу гострого періоду виявився показник спаду концентрації НСБ на 7-у добу, який найтісніше корелював з наслідками інсульту (коефіцієнт кореляції становив: для
S-100 – 0,87, для НСЄ – 0,66. Це дає підстави вважати, що зміни вмісту маркера в ранні строки гострого періоду є чутливим індикатором процесу доформування інфарктного ядра і дозволяють, таким чином, прогнозувати перебіг та наслідки ішемічного інсульту. Методом логістичної регресії встановлено, що спад концентрації S-100, за якого можна прогнозувати поліпшення на 21-у добу становив 32,38% з чутливістю тесту 89,3% та специфічністю – 90%;

У разі спаду концентрації НСЄ більше за 15% (чутливість тесту – 85%, специфічність – 30%) можна прогнозувати сприятливі наслідки в гострому періоді інсульту. Загальний відсоток вірно передбачених наслідків становив 61,7% (для S-100 цей показник був значно вищим – 89,4%).

Особливим аспектом дослідження було з’ясування взаємозв’язку між наслідками інсульту в гострому періоді та вмістом гліального і нейронального маркерів, які визначали разом. Основні тенденції залежності тяжкості неврологічних порушень на 21-у добу від вмісту НСЄ та S-100 на 3-ю добу при спільному їх визначенні полягали в тому, що у разі концентрацій НСЄ, нижчих за 30 нг/мл, та S-100 – нижчих за 1 нг/мл спостерігались найменші величини неврологічного бала за шкалою NIHSS (3-9). Водночас виражений неврологічний дефіцит констатували як у разі високого вмісту НСЄ, незалежно від концентрації S-100, так і у разі високого вмісту гліального маркера (незалежно від концентрації НСЄ). Проте, слід зазначити, що найтяжчі неврологічні розлади визначали за одночасно високих концентрацій НСЄ та S-100. Це узгоджується з тезою про гліально-нейрональну інтеграцію, оскільки гліальні клітини відіграють важливу роль у підтриманні нейронального гомеостазу, а гліальне клітинне пошкодження робить внесок у нейрональну дисфункцію.

Важливою ланкою в каскаді післяішемічного запалення є автоімунні реакції до специфічних антигенів мозку, ініціювання яких – один з найважливіших аспектів ушкоджувальної дії цитокінів на мозкову тканину після фокальної церебральної ішемії. Виявлено підвищення рівня нейроспецифічних АТ порівняно з донорським рівнем вже у 1-у добу після інсульту для маркерів глії та нейронів: до ОБМ – в 43,7%, до S-100 – в 62,5%, до НСЄ – в 40,6%. Раннє виявлення підвищеного рівня АТ до гліальних та нейрональних структур, найімовірніше, свідчать про передіснуючу сенсибілізацію до мозкових антигенів, тобто про існування попередніх пошкоджень мозкової тканини і змін ГЕБ.

Протягом трьох тижнів після розвитку інсульту у хворих спостерігалися прояви гуморальної нейроавтосенсибілізації з характерною динамікою залежно від тяжкості неврологічного дефіциту, яку ми характеризували показником приросту/спаду рівня АТ. У хворих з легким неврологічним дефіцитом не виявлено автосенсибілізації до маркера мієліну, приріст рівня АТ до ОБМ становив лише (29,1±11,4)%, водночас спостерігається підвищення рівня автоантитіл до S-100 на 21-у добу (приріст (44,3±33,9)%; р<0,05). Середній рівень АТ до нейронального маркера знижувався на (23,4±9,9)%, але переважав на 21-у добу контрольні показники (р<0,05). Цей факт засвідчує, що гуморальна автосенсибілізація як до гліальних, так і до нейрональних специфічних антигенів спостерігається в гострому періоді навіть у цієї “легкої” категорії хворих. Водночас зниження при цьому вмісту НСЄ майже до рівня контрольних показників свідчить, що автоімунні при легких неврологічних пошкодженнях обмежені та, найімовірніше, не набувають патогенетичного значення в гострому періоді інсульту.

У хворих на ішемічний інсульт з вираженим неврологічним дефіцитом (9 та більше балів) відбулось достовірне порівняно з легкими неврологічними розладами підвищення рівня нейроавтоантитіл до ОБМ та S-100 на 21-у добу (приріст становив (71,2±18,0) та (164,0±42,0)% відповідно; р=0,02). Спостерігалося подальше зростання рівня АТ до НСЄ з приростом (65,2±16,5)%, що вірогідно переважало аналогічний показник у хворих з легкими неврологічними розладами. При цьому відмічено майже вдвічі вищий рівень НСЄ ((24,8±1,9) та (12,2±1,7) нг/мл відповідно; р<0,05) порівняно з хворими з легким розладами неврологічних функцій. Нами не виявлено достовірних відмінностей за рівнем автоантитіл у хворих з різними патогенетичними підтипами ішемічного інсульту.

 Незадовільний регрес неврологічних порушень та погіршення в процесі лікування характеризувалися достовірно вищим рівнем АТ до ОБМ та НСЄ порівняно з таким у хворих з поліпшенням неврологічних функцій (в останньому випадку відбулось збільшення рівня АТ до НСЄ лише на 16,6%, у разі незадовільних наслідків – на 49,4%). Хворі, з поліпшенням неврологічних функцій мали менший рівень АТ до ОБМ: 24,3±1,8 ум.од. та 41,5±1,3 ум.од. відповідно, (р<0,05) порівняно з хворими з незадовільним відновленням та летальним наслідком (табл. 2).

*Таблиця 2*

**Рівень нейроспецифічних АТ (ум.од) на 21-у добу у хворих
з різним перебігом гострого періоду ішемічного інсульту**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Динаміка неврологічного статусу на 21-у добу | АТ до ОБМ | АТ до S-100 | АТ до НСЄ |
| Поліпшення | 24,3±1,8 | 10,1±1,8 | 14,1±1,7 |
| Без поліпшення | 41,5±1,3\* | 13,5±2,3 | 28,8±3,2\* |
| Донори | 24,5±1,2 | 6,1±0,3 | 13,3±1,5 |

Примітка. \* p<0,05 – достовірні відмінності порівняно з хворими з поліпшенням неврологічного статусу.

Не виявлено достовірної відмінності між рівнем АТ до S-100 у хворих з поліпшенням неврологічних функцій та без такого в гострому періоді інсульту. Незадовільний регрес неврологічних порушень характеризувався достовірно вищим рівнем АТ до НСЄ порівняно з рівнем антинейрональних антитіл у хворих з поліпшенням неврологічного статусу. Це може свідчити про недостатню активність репаративних процесів у ГЕБ, зумовлену значним пошкодженням нейронів у разі великовогнищевих мозкових інфарктів та дисбалансом в системі імунорегуляції. Тривале існування гуморальної нейроавтосенсибілізації забезпечує можливість проникнення нейроавтоантитіл через дефектний ГЕБ і їх пряму цитотоксичну дію на нервові клітини. З іншого боку, тривала персистенція, зокрема нейронального антигену, що потрапляє в кров у результаті деструктивних явищ, спричинених ішемією, а також дією вільних автоантитіл та комплексів НСЄ-антиНСЄ є постійним стимулом для індукції нових порцій автоантитіл, які включаються в патогенний ланцюг та підтримують запально-нейроімунні порушення, погіршують функціональний стан головного мозку.

Кореляційний аналіз засвідчив існування взаємозв’язків між всіма показниками запального процесу та нейроавтоімунними показниками при відносно меншій кількості кореляційних зв’язків для S-100 та АТ до S-100 у 1-у добу, переважно з ІЛ-6 та ІЛ-4. Кореляційні коефіцієнти коливались для С-РП в межах 0,39-0,76, для ІЛ-6 – в межах 0,29-0,72, для ФНП-б – в межах 0,48-0,83, для ІЛ-4 – 0,55-0,80. Найтісніші кореляційні зв’язки спостерігались між цитокінами та показниками нейроавтосенсибілізації.

При аналізі взаємного впливу (за сумою рангів) вмісту маркерів запалення (у 1-у добу) і нейросенсибілізації (на 3-ю добу) на неврологічний статус на 21-у добу виявлялося, що найтісніші кореляції серед всіх маркерів запалення (r=0,71-0,81), відмічалися для С-РП та
S-100. У разі низьких значень рівня S-100 збільшення концентрації С-РП не асоціювалося зі зростанням тяжкості неврологічного дефіциту. Водночас збільшення вмісту S-100, навіть за низьких значень С-РП супроводжувалося підвищенням бала на 21-у добу, що свідчить про визначальну роль маркера гліального пошкодження для тяжкості клінічного стану. Виявлені кореляційні зв’язки між тяжкістю неврологічного статусу на 21-у добу з рівнем С-РП та показниками нейроавтосенсибілізації переважно зберігалися при різних розмірах вогнища інфаркту, водночас у разі великих вогнищ усі коефіцієнти кореляції значно переважали такі у разі дрібних вогнищ. Кореляційний аналіз зв’язків поєднання ІЛ-6 та показників нейроавтосенсибілізації з тяжкістю неврологічного статусу на 21-у добу засвідчив наявність запально-нейроімунних реакцій у разі вогнищ різного розміру, які характеризувалися майже однаковими кореляційними коефіцієнтами для всіх порівнюваних пар. У разі великих вогнищ коефіцієнти кореляції становили 0,45-0,78, у разі дрібних – 0,47-0,71 (р<0,05). Виняток становив зв’язок між неврологічним статусом на 21-у добу та рівнем ІЛ-6 і АТ до
S-100 (r=0,23, р=0,07).

Ці факти певною мірою узгоджуються з даними про існування тісної кореляції між рівнем С-РП та ІЛ-6 у випадку великовогнищевих пошкоджень мозку, яка пояснюється важливою роллю ІЛ-6 у регуляції продукції С-РП .

Найменші, але достовірні кореляції встановлено між неврологічним статусом та поєднанням рівнів ФНП-б і нейроавтосенсибілізації – 0,43-0,61. У хворих з великим вогнищем інфаркту коефіцієнти кореляції становили 0,39-0,72 і були статистично достовірними. У пацієнтів з дрібним вогнищем інфаркту не виявлено кореляції між неврологічним статусом та комбінацією рівнів ФНП-б та НСЄ, а також з рівнем АТ до НСЄ: r=0,21 та r=0,19 відповідно (р=0,09). Кореляція між тяжкістю неврологічного дефіциту на 21-у добу та рівнями ФНП-б і S-100, а також ФНП-б і АТ до S-100 не залежала істотно від розміру вогнища. Отримані результати свідчать про суперечливу роль ФНП-б в процесах післяішемічного запалення.

Виявлені кореляції між клінічними, гемодинамічними та запально-нейроавтоімунними показниками свідчать про те, що зменшення вираженості локальних запальних та нейроімунних процесів пов’язано з поліпшенням мозкового кровотоку на 7-у добу та наслідками інсульту в гострий період. Зменшення показника запалення або нейроавто­сенсибілізації та одночасне збільшення лінійної швидкості мозкового кровотоку супроводжується поліпшенням неврологічних функцій на 21-у добу. Можна припустити, що зменшення вмісту прозапальних цитокінів, насамперед ІЛ-6, сприяє зменшенню адгезії лейкоцитів, а отже, мікроваскулярної обструкції; останнє позитивно позначається на стані церебрального кровотоку.

Складні взаємозв’язки між учасниками післяішемічних запально-нейроімунних процесів знайшли відображення у дослідженому феномені раннього неврологічного погіршення, яке виникає в 25-40% випадків у
1-2-у добу після розвитку ішемічного інсульту та негативно впливає на перебіг та наслідки захворювання.

Динамічне спостереження за хворими дало змогу встановити різну спрямованість змін неврологічного статусу вже в перші 24-48 годин. Так, у 27,5% хворих він погіршився, у 23,5% – поліпшився. Результати аналізу свідчать, що у разі атеротромботичного інсульту раннє неврологічне погіршення спостерігалось у 32,8% випадків, у разі кардіоемболічного – у 9,3%, у разі лакунарного інсульту – у 37%.

У хворих з раннім неврологічним погіршенням порівняно з пацієнтами без такого відмічено вищій рівень глюкози ((9,5±1,2) проти (5,9±0,7) ммоль/л; p<0,05), температури тіла ((37,8±0,6) проти (36,9±0,5) °С; p<0,05), вміст С-РП ((17,9±1,2) проти (7,9±0,5) мг/л; p<0,05), що свідчило про сильнішу гострофазову відповідь (табл. 3).

*Таблиця 3*

**Концентрації ІЛ-6, ФНП-б, С-РП, НСЄ та деяких показників гострої фази стресової реакції в сироватці крові хворих з різною динамікою неврологічного статусу в найгострішому періоді ішемічного інсульту**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Показник*** | Хворі з погіршенням неврологічних функцій (n=42) | Хворі без погіршення неврологічних функцій (n=111) |
| ІЛ-6 (пг/мл) | 189,3±24,3 | 162,2±21,8 |
| ФНП-б (пг/мл) | 98,4±15,1\* | 56,3±12,6 |
| ІЛ-4 (пг/мл) | 59,2±11,3 | 71,1±14,1 |
| С-РП (мг/л) | 17,9+1,2\* | 7,9+0,5 |
| НСЄ (нг/мл) | 25,3+1,6  | 21,5+1,3 |
| Глюкоза (ммоль/л) | 9,5±1,2\* | 5,9±0,7 |
| Температура тіла (°С) | 37,2±0,6\* | 36,9±0,5 |
| Фібриноген (г/л) | 5,3±1,3 | 4,2±1,0 |
| Лейкоцити х 109/л | 10,8+0,8 | 8,6±0,6 |

Примітка. \* p<0,05 – достовірні відмінності порівняно з групою хворих без погіршення неврологічного статусу.

Виявлено достовірне збільшення концентрацій ФНП-б в групі хворих з раннім неврологічним погіршенням в перші 24-48 годин після судинної катастрофи порівняно з хворими без такого ((98,4±15,1) та (56,3±12,6) пг/мл; р<0,05) і це зрозуміло, адже цитокіни беруть участь у численних механізмах, які ініціюють церебральне ішемічне пошкодження. Внесок цитокінів, зокрема ФНП-б в погіршення в 1-2-у добу може реалізуватись шляхом підвищення адгезії лейкоцитів, що погіршує мікроциркуляцію, посилюючи ішемію та поглиблюючи пошкодження мозкової тканини. Інший механізм (окрім посилення постішемічного запалення) – підвищення активності іNOС в інфільтруючих нейтрофілах, що зумовлює продукцію токсичних концентрацій NO. Слід зазначити, що ми не виявили достовірної різниці між хворими з прогресуючим перебігом інсульту та без такого за вмістом ІЛ-6, на відміну від інших авторів [Vila N. еt al., 2000]. Розбіжності можуть бути зумовлені тим, що оцінюється ефект лише деяких учасників із складного каскаду цитокінів, а також різною часткою підтипів інсульту в різних дослідженнях. Нами встановлено тісні кореляційні зв’язки (r=0,73 p<0,05) між концентрацією ІЛ-6 та С-РП у випадках великовогнищевих пошкоджень мозку атеротромботичного та кардіоемболічного походження. Це пояснюється тим, що ІЛ-6 відіграє важливу роль у регуляції продукції С-РП.

 У разі великовогнищевих інфарктів, що супроводжуються раннім неврологічним погіршенням, відмічено вищий вміст НСЄ у 1-у добу порівняно з непрогресуючим інсультом ((26,7±1,7) та (19,8±1,1) нг/мл відповідно; р<0,05).

 Зважаючи на існування тісного зв’язку між показниками післяішемічних запально-нейроавтоімунних процесів та неврологічним статусом хворого ми дослідили їхню цінність як незалежних прогностичних чинників ступеня тяжкості неврологічного дефіциту на
21-у добу. Як предиктори прогнозу інсульту були відібрані: показник тяжкості неврологічного статусу хворого (бал за шкалою NIHSS), досліджені раніше маркери запалення та нейроавтосенбілізації, рутинні лабораторні біохімічні показники, які пов’язані з гострофазово-запальними процесами, температура тіла, ЛШМК в динаміці у 1-у, на 3-ю, 7-у добу, розмір вогнища інфаркту.

Нами застосовано множинний регресійний аналіз, за допомогою якого було розраховано регресійні коефіцієнти (b) для кожного з предикторів, що дає змогу визначити величину прогнозованого показника (бал неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на 21-у добу) у певного хворого за конкретних значень предикторів.

При створенні математичної моделі прогнозу використовували покроковий метод аналізу предикторів. Враховуючи той факт, що результати нейроімунобіохімічних досліджень у різних лабораторіях часто істотно відрізняються (що може бути пов’язано з коротким часом напіврозпаду маркерів, високими концентраціями в місці вивільнення і більш низькими концентраціями після розведення в крові, а також відмінностями методик дослідження), для моделі прогнозу, замість абсолютних концентрації маркерів запалення та клітинного мозкового пошкодження використовували величину їх відношення до контролю.

З 69 ознак, які входили до складу матриці даних до математичної моделі прогнозу неврологічного статусу було відібрано 8, досліджених у 1-у добу, які незалежно впливали на результат. Коефіцієнт множинної регресії (R), тобто відповідність моделі реальним даним, становив 0,81.

Найбільший вплив на неврологічний дефіцит на 21-у добу мали співвідношення концентрацій ІЛ-4/ФНП-б та ІЛ-4/ІЛ-6, бал неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у 1-у добу, вміст С-РП, глюкози (3,5; 1,91; 0,56, і 0,53 відповідно). Також з’ясувалось, що незалежними чинниками прогнозу були рівень фібриногену та протромбіновий індекс, хоча їхній вплив був відносно меншим порівняно з іншими чинниками. Відносно невеликий вплив на прогнозовану тяжкість неврологічного дефіциту на 21-у добу мав також розмір вогнища, що певною мірою можна пояснити недоформованим під час дослідження (1-2-а доба) розміром інфаркту, який не відображує його остаточний вплив на наслідки інсульту в гострому періоді.

При включенні у модель додатково даних, отриманих на 3-ю добу, значущими для прогнозу неврологічного дефіциту залишилась більшість показників, визнаних прогностично значущими у 1-у добу (окрім бала неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS і розміром вогнища); до них додалися відносний вміст S-100, НСЄ та бал неврологічного дефіциту за NIHSS на 3-ю добу (всього 9 показників).

Коефіцієнт множинної регресії R для даної моделі був більшим, порівняно з таким у 1-у добу і складав 0,91, причому внесок бала неврологічного дефіциту на 3-ю добу в коефіцієнт дорівнював – 0,83, а подальше підвищення точності прогнозу відбувалось за рахунок показників запально-нейроавтоімунної відповіді.

Незалежними прогностичними чинниками на 7-у добу визначені: бал неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, вміст ІЛ-4, С-РП, ФНП-б та S-100, приріст концентрації ІЛ-4, спад концентрації ФНП-б та ІЛ-6. Коефіцієнт регресії в цьому випадку був найбільшим – 0,98, причому внесок у загальну суму стандартних регресійних коефіцієнтів у деяких показників запальної відповіді наближався до такого для балу неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на 7-у добу. Це стосується насамперед, відносного вмісту С-РП, ІЛ-4 та його приросту (0,29; 0,28 і 0,21 відповідно), що підкреслює важливе значення для прогнозу врахування вмісту протизапальних, а не тільки запальних медіаторів.

Важливо відмітити, що розмір вогнища мозкового інфаркту, який оцінювали у 1-2-у добу, не увійшов у регресійне рівняння, що свідчить про недостатню інформативність показника в ці строки щодо остаточного висновку про обсяг церебрального пошкодження.

Таким чином, проведений множинний регресійний дискримі­нантний аналіз продемонстрував високу прогностичну значущість відібраних показників та їхньої динаміки в найгостріший період, які реально віддзеркалюють патобіологічні процеси після судинної катастрофи. Показано, що запально-нейроавтоімунні реакції не тільки можуть відображувати вихідну тяжкість мозкового пошкодження, а й впливати на його прогресування, отже, вони пов’язані з наслідками ішемічного інсульту і потребують фармакологічної корекції.

Особливе значення реакцій мікроглії та локального запалення в процесах доформування інфаркту мозку означає, що запальні медіатори можуть бути мішенню при лікуванні інсульту.

 В експерименті на щурах з фокальною церебральною перманентною ішемією вивчено структурні зміни клітинних елементів кори під впливом: пентоксифіліну в дозі 50 мг/кг на добу (група контролю), мовалісу в дозі 30 мг/кг на добу на тлі пентоксифіліну в дозі 50 мг/кг на добу (1-а група), а також мовалісу в дозі 30 мг/кг на добу і пентоксифіліну в дозі 200 мг/кг на добу, що вводились інтраперитонеально протягом 7 діб через 3 год після ішемії (2-а група).

На підставі гістологічного та електронно-мікроскопічного дослідження встановлено, що при застосуванні мовалісу на тлі стандартної дози пентоксифіліну вже на 7-у добу достовірно порівняно з групою, що не одержувала лікування, знижується інтенсивність мікрогліальної запальної інфільтрації та зменшується кількість гліальних клітин, розташованих, переважно вздовж мікросудин ((28,0±2,5) проти (40,0±3,5)% в групі нелікованих тварин). Це певною мірою відображує зниження активації збудженої ішемією мікроглії, зменшення продукції нею прозапальних медіаторів, які зумовлюють астроцитоз, некробіоз нейронів, аксональну дегенерацію та погіршують стан нейронів ішемічної напівтіні. Імовірно саме з цим пов’язане достовірне збільшення кількості інтактних нейронів на 7-у добу порівняно з “нелікованими” тваринами ((25,0±2,5) та (37,0±3,0)% відповідно; p<0,05), тобто виявлялася нейропротекторна дія мовалісу на зону ішемічної напівтіні; водночас цей показник достовірно не відрізнявся від такого при застосуванні “традиційних” доз пентоксифіліну, як і кількість змінених нейронів.

При додаванні до традиційної лікувальної схему мовалісу вже на 14-у добу порівняно з “нелікованими” тваринами достовірно знизилась кількість гліальних елементів ((25,0±2,0) проти (35,0±3,0)%; p<0,05) та зменшилась макрофагальна інфільтрація. На 21-у добу в цій групі тварин достовірно зменшилась кількість астро- та мікроглії, порівняно з 7-ю добою, а індекс нейрон-глія з 7-ї до 21-ї доби зріс майже вдвічі (з 2,5 до 4,8). Звертає на себе увагу той факт, що на 21-у добу від початку лікування майже в 1,5 разу порівняно з 7 добою (з (37,0±3,0) до (55,0±4,0)% відповідно; p<0,05) збільшилась кількість інтактних нейронів з частковим або повним відновленням. Слід зазначити, що в кінці гострого періоду кількість непошкоджених нейронів при застосуванні мовалісу достовірно в 1,2 разу (з (45,0±3,5) до (55,0±4,0)%; p<0,05), перевищувала аналогічний показник в групі “традиційно лікованих” тварин, хоча порівняно з нормальним показником кількість інтактних нейронів залишалась нижчою ((72,0±4,5) та (55,0±4,0)% відповідно; p<0,05).

За допомогою світлооптичного та електронно-мікроскопічного методів показано, що застосування мовалісу в дозі 30 мг/кг на добу та пентоксифіліну в дозі 200 мг/кг на добу сприяло найбільш швидкому та повноцінному відновленню морфофункціонального стану мозку після гострої фокальної ішемії порівняно з іншими використаними схемами. Вторинна нейропротективна дія комбінації протизапальних препаратів вже на 7-у добу після лікування виявлялася у збільшенні вдвічі відсотка функціонально активних нейронів порівняно з контролем та достовірному зменшенні відсотка деструктивно змінених нейронів на 14-21-у добу. Суттєвою відмінністю досліджуваної терапевтичної схеми було зниження кількості гліальних клітин порівняно з традиційно лікованими тваринами ((20,0±2,0) та (30,0±3,0)% відповідно; p<0,05), також значне (на 70%) зниження запальної мікрогліальної інфільтрації ішемічно ураженої ділянки неокортексу порівняно з групою щурів, що не одержувала лікування. Це значною мірою стає можливим унаслідок повернення збудженої мікроглії до стану спокою та зменшення синтезу токсичних сполук, які підтримують локальні запальні реакції та призводять до відстрочених нейрональних втрат, мікроциркуляторних порушень та розладів ГЕБ. Ефективність зазначеної комбінації препаратів реалізувалась шляхом поліпшення стану мікроциркуляції та зменшенням явищ периваскулярного набряку, посилення внутрішньоклітинної репаративної регенерації, енергетичного метаболізму в зоні напівтіні, а також значного поліпшення відновлення структурної цілості синаптичного апарату.

Застосування комбінації протизапальних препаратів збільшує ступінь відновлення неврологічних порушень порівняно з нелікованими тваринами: достовірно зменшується тяжкість неврологічного дефіциту у щурів (до 2,42±0,29; р=0,049). Разом з тим прискорюється регрес неврологічного дефіциту навіть порівняно з “традиційно лікованими” тваринами: спад бала для контрольної групи становить 6,43%, для 1-ї групи – 9,69%, а для 2-ї – 15,9%.

Аналіз виживання в групах щурів за допомогою метода Каплана-Майера засвідчив, що кумулятивна частина щурів, що залишились живі на 21-у добу, при застосуванні комбінації мовалісу та пентоксифіліну в дозі 200 мг/кг була вищою в 1,55 разу порівняно з групою “нелікованих” тварин та в 1,22 разу порівняно з 1-ю групою (0,73±0,11, 0,47±0,12 та 0,6±0,13 відповідно). Термін виживання для 75% щурів при застосуванні комбінації протизапальних препаратів був значно вищим порівняно з групою стандартно “лікованих” тварин та з контролем (8,5, 4,25 та 3,50 доби відповідно). Отримані ефекти можна вважати проявами дозозалежної нейропротективної дії комбінованої протизапальної терапії, яка, найімовірніше, пояснюється сумарним протизапальним ефектом обох препаратів.

Порівняльний аналіз виживання за методом Кокса виявив тенденцію до його збільшення в групі тварин, які отримували комбінацію неспецифічних протизапальних препаратів (р=0,19).

Експериментально доведена ефективність неспецифічної проти­запальної терапії спонукала нас до оцінки її клінічного ефекту.

Нами була застосована комбінована протизапальна терапія у хворих з середньо-тяжким та тяжким ступенем неврологічного дефіциту, яка передбачала парентеральне застосування мовалісу в дозі 15 мг внутрішньо-м’язово та пентоксифіліну в дозі 400 мг внутрішньовенно (по 10 мл двічі на добу) протягом 7-и діб, у поєднанні з прийомом флогензиму в дозі 2-3 таблетки тричі на добу. Така комбінація препаратів дає змогу впливати на різні ланки патогенезу запалення при ішемічному інсульті в найбільш критичні для хворого строки. В подальшому хворі продовжували прийом пентоксифіліну по 2-3 таблетки тричі на добу в поєднанні з флогензимом до кінця гострого періоду. Результати застосування комбінованої терапії було порівняно з ефектом застосування мовалісу на тлі базисної терапії (М-група, 46 хворих) та флогензиму
(Ф-група, 49 хворих) у пацієнтів з неврологічними розладами середньо-тяжкого та тяжкого ступеня.

Виявилося, що частота випадків раннього неврологічного погіршення в групі хворих, що отримували комбіновану терапію становила 13,9% і була достовірно меншою порівняно з такою в групі пацієнтів, що отримували тільки моваліс – 21,7% (ч2=4,012; р=0,049) або флогензим – 26,5% (ч2=4,39; р=0,036), рис. 1.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
| Контроль | Ф-група | М-група | Комбінована терапія |

Рис. 1. Частота раннього неврологічного погіршення (у відсотках) залежно від терапевтичної схеми.

Комбінована терапія сприяла зниженню середнього бала неврологічного дефіциту на 7-у добу – до ((9,61±0,43), а в групі контролю – до (11,79±0,38) бала; р=0,01).

У групі хворих, де застосовувалася комбінована терапія на 21-у добу середній бал становив 8,81±0,61 і був достовірно нижчим порівняно як з групою контролю ((10,66±0,62) бала; р=0,001), так і з М- та
Ф-групами (р=0,009 та р=0,045 відповідно). Це було пов’язано з більшим зниженням бала у цих хворих на 21-у добу (49,12±3,63) %, що достовірно перевищувало такий у групі контролю (16,34±4,33) %; р=0,001, групі хворих, що отримували моваліс (28,21±4,09) %; р=0,01 та групі хворих, що отримували флогензим (33,73±3,27) %; р=0,02.

Слід зазначити, що більше половини всієї “втрати” неврологічного бала (51,87±3,23) %, що було констатовано на 21-у добу, відбулося в перші сім діб, і за цим показником хворі основної групи достовірно відрізнялися від пацієнтів інших груп.

Порівнюючи вплив комбінованої терапії на наслідок інсульту на 21-у добу, ми відмітили, що частка хворих з поліпшенням неврологічних функцій на кінець гострого періоду в основній групі достовірно перевищує не тільки аналогічний показник у групі контролю (ч2=36,72;
р=0,001), а й у М-групі (ч2=5,86; р=0,016) та Ф-групі (ч2=6,81; р=0,009). Частка хворих з погіршенням та летальними наслідками серед пацієнтів, що отримували комбіновану терапію, була достовірно менша за таку у разі застосування інших лікувальних схем (р=0,01).

 Також відбулось збільшення кількості хворих зі значним поліпшенням неврологічних функцій (індекс Бартеля більше 70) порівняно з хворими, що отримували протизапальну терапію. Водночас спостерігалось істотне зменшення кількості випадків тяжкої інвалідизації серед хворих, що приймали комбіновану терапію (р=0,023).

Нами було проведено клініко-імунобіохімічне порівняння залежно від схеми лікування, яке включало: дослідження зв’язку між зміною рівня цитокінів у 1-у та на 7-у добу та зміною бала неврологічного дефіциту в гострому періоді – протягом 21 доби.

Найтісніша кореляція зі сприятливими наслідками виявлена у разі одночасного зростання вмісту ІЛ-4 і зменшення концентрації ІЛ-6 або ФНП-б. Відношення вмісту протизапального та прозапального цитокіну позначали як цитокіновий індекс (ЦІ). Проаналізовано зміни ЦІ ІЛ-4/ІЛ-6 у 1-7-у добу і ЦІ ІЛ-4/ФНП-б у 1-7-у добу під впливом комбінованої протизапальної терапії (основна група хворих). Спостерігалась однакова тенденція: рівень прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП-б достовірно знижувався, протизапального ІЛ-4 достовірно підвищувався, проте в основній групі середні значення кожного з цитокінів відрізнялися від аналогічних у контрольній групі (відповідно (71,65±4,83) проти (89,04±5,5) пг/мл; р=0,02; (94,31±8,83) проти (88,70±7,85) пг/мл; р=0,046; (77,31±5,43) проти (63,23±4,45) пг/мл; р=0,047).

Також достовірно більше знижувався рівень прозапальних цитокінів і збільшувався вміст протизапального ІЛ-4 на 7-у добу, що призвело до майже двохкратного зростання ЦІ ІЛ-4/ІЛ-6 у 1-7-у добу і
ЦІ ІЛ-4/ФНП-б в 1-7-у добу в основній групі відносно контрольної
(табл. 4).

*Таблиця 4*

**Динаміка цитокінів у хворих на 7 добу після ішемічного інсульту на тлі неспецифічної протизапальної комбінованої терапії**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Комбінована терапія | Контрольна група | р |
| Спад ІЛ-6, % | 50,80±2,71 | 41,25±2,34 | <0,001 |
| Спад ФНП-б, % | 34,49±2,74 | 11,13±2,89 | <0,001 |
| Приріст ІЛ-4, % | 9,22±4,34 | -15,89±3,66 | <0,001 |
| ЦІІЛ-4/ІЛ-6 1/7 доба | 2,56±0,20 | 1,62±0,13 | <0,001 |
| ЦІІЛ-4/ФНП 1/7 доба | 1,84±0,14 | 1,02±0,07 | <0,001 |

Про те, що ефект комбінованої терапії на 21-у добу пов’язаний з динамікою цитокінів у гострому періоді свідчили відповідні кореляційні коефіцієнти. Спад ФНП-б та ІЛ-6 на 7-у добу в основній групі більш тісно корелював з балом неврологічного дефіциту, ніж у контрольній (0,56 та 0,66 проти 0,49 та 0,51 відповідно). Також більш тісні обернені кореляційні зв’язки в основній групі порівняно з контрольною спостерігались між балом неврологічного дефіциту та спадом на 7-у добу вмісту ІЛ-4 (-0,44 та -0,27 відповідно).

Відмічено, що зменшення частоти раннього неврологічного погіршення при застосуванні комбінованої терапії поєднувалось з нижчими концентраціями С-РП на 7-у добу порівняно з контролем ((9,6±0,6) та (7,1±10,4) мг/л відповідно; р<0,05). Також виявлено тісний кореляційний зв’язок між поліпшенням неврологічних функцій на 21-у добу і рівнем зниження С-РП на 7-у добу (r=0,72; р<0,05).

Можливо гальмування активації нуклеарного некротичного фактора каппа В і, таким чином, запальних цитокінів під дією комбінованої протизапальної терапії пояснює вплив останньої на С-РП.

Ще одним підтвердженням ефективності впливу запропонованої терапевтичної схеми на запально-нейроімунні процеси при інсульті є обмеження рівня автосенсибілізації до нейроспецифічних антигенів, що, ймовірно, пов’язано з ефектами системного ензиму.

У хворих з помірно тяжкими та тяжкими неврологічними розладами відбувалося значне пригнічення автоімунних реакцій на тлі комбінованої протизапальної терапії на 21-у добу, причому це стосувалося як рівня автоантитіл до ОБМ (приріст на 3,8% проти 30% у групі контролю, р<0,05), так і антитіл до S-100 (приріст на 7,7% проти 33% на тлі традиційної терапії, р<0,05). Звертає на себе увагу той факт, що обмеження приросту АТ до НСЄ – (3,3% проти 17,9% при традиційному лікуванні) поєднувалося зі зменшенням вмісту нейро­нального антигену.

 Виявлені ефекти з обмеження рівня автоімунних реакцій мають важливе значення, оскільки зменшується ймовірність закиду АТ з крові в мозок унаслідок порушення функції ГЕБ під час гострого порушення мозкового кровообігу. В подібних ситуаціях можливо також проникнення в спинномозкову рідину не тільки антитіл, що синтезуються в крові у відповідь на появу в ній нейроспецифічних білків, а й безпосередньо імунокомпетентних клітин, які можуть продовжувати інтратекальний синтез АТ навіть після відновлення цілісності ГЕБ. Такий стан може зберігатись тривало (не менш ніж кілька років) і стати важливим патогенетичним чинником у прогресуванні судинної мозкової патології. З огляду на механізм дії флогензиму, можна припустити, що така спрямованість змін автоімунних показників при використанні комбінованої протизапальної терапії зумовлена поліпшенням регуляції цитокінів (ймовірно, через активацію макрофагів шляхом зняття блокади Fс-рецепторів циркулюючих імунних комплексів за рахунок впливу на молекули адгезії, що запобігає прогресуванню автоімунного пошкодження тканини мозку).

 Таким чином, комбінація препаратів дає змогу впливати на різні ланки патогенезу запалення при ішемічному інсульті в найкритичніші для хворого строки, що сприяє нормалізації балансу прозапальних і протизапальних цитокінів, зменшенню вираженості локальних запальних, нейроавтоімунних реакцій, поліпшенню мікроциркуляції, функції ГЕБ, а отже поліпшує наслідки ішемічного інсульту в гострому періоді.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і наукове вирішення актуальної проблеми – підвищення ефективності лікування ішемічного інсульту, що базується на дослідженні запально-нейроімунних порушень, встановленні зв’язку між їхніми найважливішими показниками та тяжкістю, перебігом і наслідками гострого періоду захворювання, розробці математичної моделі прогнозу тяжкості неврологічних розладів з урахуванням запально-нейроімунного статусу, а також застосуванні патогенетично обґрунтованої, експериментально апробованої схеми неспецифічної протизапальної комбінованої терапії.

2. За результатами клініко-неврологічного, магнітно-резонансно-томографічного та імунобіохімічного дослідження встановлено, що у першу добу після розвитку ішемічного інсульту в 31% випадків відбувалося раннє неврологічне погіршення, яке асоціювалось з вираженими явищами запалення в інфарктній ділянці та збільшенням вмісту прозапальних медіаторів в крові і позначалось на динаміці неврологічних функцій у кінці гострого періоду: кількість хворих з погіршенням або летальними наслідками на 21-у добу була достовірно більшою в групі хворих, що мали погіршення в перші дві доби порівняно з хворими без прогресуючого перебігу інсульту.

3. Локальне післяішемічне запалення в гострому періоді інсульту супроводжувалося підвищенням рівня ІЛ-1в, ІЛ-6, ФНП-б, ІЛ-4 та С-РП. Вміст ІЛ-6, ФНП-б та С-РП корелювали з розміром вогнища інфаркту та ступенем тяжкості неврологічних порушень за шкалою NIHSS, концентрації ІЛ-6 та С-РП тісно корелювали з тяжкістю стану при госпіталізації у 1-у добу захворювання, рівень ІЛ-4 – обернено корелював з неврологічним статусом у 1-у добу, ФНП-б – корелював з тяжкістю неврологічного дефіциту на 7-у добу, ІЛ-1в – не корелював з тяжкістю неврологічних розладів протягом усього періоду спостереження.

4. Встановлено взаємозв’язок між неврологічними проявами інсульту на 21-у добу та певною спрямованістю змін концентрації цитокінів у хворого: більше зниження концентрації ІЛ-6 і ФНП-б та водночас більший приріст концентрації ІЛ-4 на 7-у добу відповідали більшому регресу неврологічного дефіциту на 21-у добу. Це свідчить про те, що медіатори запалення беруть участь в прогресуванні церебрального післяішемічного пошкодження і впливають на еволюцію неврологічного дефіциту, а не лише відображують його початкову тяжкість.

5. Важливу роль у розвитку запального каскаду після виникнення гострої церебральної ішемії відіграють автоімунні реакції на специфічні антигени мозку – маркер глії S-100, основний білок мієліну (ОБМ) та нейронспецифічну єнолазу (НСЄ): вміст S-100 та НСЄ на 3-ю добу корелював з розміром ділянки ураження та тяжкістю інсульту на 21-у добу. Автоімунні реакції до НСБ в гострому періоді ішемічного інсульту характеризувалися певною динамікою та рівнем залежно від тяжкості неврологічних порушень: у хворих із середньо-тяжкими та тяжкими неврологічними розладами спостерігався достовірно підвищений рівень автоантитіл до ОБМ, S-100, НСЄ на 21-у добу, який переважав такий у хворих з легкими неврологічними порушеннями.

6. Встановлено прогностичне значення окремих показників післяішемічної запально-нейроімунної відповіді за методом покрокової логістичної регресії. Сприятливий наслідок “поліпшення неврологічних функцій” на 21-у добу прогнозується у разі: спаду концентрації ФНП-б на 7-у добу понад 24,9% з точністю прогнозу щодо поліпшення 60%, без такого – 86,8% (В=-0,061; К=1,517); спаду концентрації ІЛ-6 на 7-у добу понад 52,5% з точністю прогнозу щодо поліпшення 45,5%, без змін або з погіршенням – 79,3% (В=-0,048; К=2,43), спаду концентрації НСЄ понад 15% з 3-ї по 7-у добу (чутливість тесту 85%, специфічність 30%), спаду концентрації S-100 понад 32,4% (чутливість тесту 89,3%, специфічність 90%), при підвищенні вмісту ІЛ-4 в 2,25 разу порівняно з контролем (чутливість тесту 76,3%, специфічність 55,2%).

7. Показано, що рівень С-РП у 1-у добу після розвитку ішемічного інсульту відображував повноцінність відновлення неврологічних функцій у гострому післяінсультному періоді. Концентрації С-РП вищі за 13 мг/л, асоціювались з високим ризиком незадовільного перебігу або фатальних наслідків.

8. Проведені експериментальні дослідження на щурах з фокальною церебральною ішемією виявили позитивний вплив неспецифічної протизапальної терапії з використанням мовалісу та пентоксифіліну на структурно-морфологічні та функціональні порушення у тварин, які супроводжувалися обмеженням реакції локального запалення та нейропротекторною дією на тлі поліпшення церебрального кровотоку.

9. Показники запального процесу та нейроавтосенсибілізації тісно пов’язані між собою та корелюють з наслідками гострого періоду ішемічного інсульту; зменшення вираженості локальних запальних та нейроімунних реакцій асоціюється з поліпшенням мозкового кровотоку на 7-у добу та поліпшенням неврологічних функцій на 21-у добу.

10. Запропонована математична модель з використанням клініко-неврологічного, інструментального та лабораторно-імунобіохімічного дослідження дала змогу виявити значний внесок продуктів післяішемічного запалення та нейроавтосенсибілізації в розвиток локального запалення – важливого механізму тканинного та васкулярного пошкодження в гострому періоді ішемічного інсульту та визначити показники, які є незалежними прогностичними чинниками і дозволяють підвищити точність прогнозу наслідку інсульту, особливо на 3-ю – 7-у добу захворювання (коефіцієнт множинної регресії 0,91-0,98).

11. Включення до комплексної диференційованої терапії ішемічного інсульту комбінованої неспецифічної протизапальної терапії сприяло достовірному поліпшенню відновлення неврологічних функцій та його прискоренню, достовірно зменшувало частоту випадків раннього неврологічного погіршення (13,9%) порівняно з такою в групі контролю та при інших видах терапії, достовірно знижувало середній бал неврологічного дефіциту в групі хворих з комбінованою терапією на 21-у добу порівняно з аналогічним показником в групі контролю, а також на тлі лікування мовалісом та флогензимом. Частина хворих з погіршенням та летальними наслідками в основній групі була достовірно менша за таку при всіх інших лікувальних схемах та порівняно з контролем.

12. Отримані клініко-біохімічні та експериментальні дані дають підстави стверджувати, що комплексна терапія гострого інсульту має включати лікарські засоби, спрямовані на гальмування або усунення післяішемічного локального запалення (моваліс, пентоксифілін, флогензим). Використання їх є найдоцільнішим у лікуванні хворих з середньо-тяжким та тяжким неврологічним дефіцитом у перші 12 год після розвитку інсульту, а також пацієнтів з раннім неврологічним погіршенням, незалежно від обсягу неврологічного дефіциту і терапевтичного вікна.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Дослідження показників запально-нейроімунних порушень у хворих з ішемічним інсультом є важливою складовою обстеження хворих з ішемічним інсультом, оскільки дає змогу виявити пацієнтів з підвищеним рівнем маркерів запалення – групу ризику незадовільного відновлення неврологічних функцій, фатальних наслідків та ймовірних повторних судинних катастроф.

2. Для підвищення точності прогнозу ступеня відновлення неврологічних функцій у гострий період інсульту доцільно застосовувати розроблену модель прогнозу із залученням найважливіших гострофазових та цитокінових маркерів запалення, особливо на 3-ю – 7-у добу захворювання .

 3. Наявний приріст лінійної швидкості мозкового кровотоку на 7-у добу після ішемічного інсульту сприяє зниженню локальних запальних змін та поліпшенню неврологічного статусу, тому цей показник слід використовувати для оцінки перспективи хворого щодо відновлення неврологічних функцій в гострому періоді.

4. Доцільно виділяти групу хворих з “раннім неврологічним погіршенням” (протягом 1-2 доби після інсульту), як категорію хворих, що потребує диференційованого підходу в лікуванні, зокрема, враховуючи збільшення вмісту прозапальних медіаторів, призначення комбінованої неспецифічної протизапальної терапії незалежно від обсягу неврологічного дефіциту.

5. Застосування комбінованої неспецифічної протизапальної терапії рекомендовано для лікування хворих із середньо-тяжким та тяжким неврологічним дефіцитом у перші 12 год після розвитку інсульту.

6. У тих випадках, коли у пацієнтів зі значними ішемічними вогнищами спостерігають помірне або істотне підвищення рівня маркерів запалення, а довести наявність інфекції не вдається, слід обережно ставитись до призначення антибіотиків, зважаючи на побічну дію та економічні витрати.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ
ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Виничук С.М., Мяловицкая Е.А., Черенько Т.М. Опыт применения системной энзимотерапии в неврологии // Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения / Под ред. К.Н. Веремеенко, В.Н. Коваленко. К.: МОРИОН, 2000. – С. 198-207. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, клініко-інструментальні дослідження, клінічні спостереження, узагальнення результатів, статистичну обробку, написання розділу).
2. Черенько Т.М. Нейроавтоімунні реакції до специфічних мозкових антигенів у хворих на ішемічний інсульт // Укр. вісн. психоневрол. – 2002. – Т. 10, – вип. 2. – №31. – С. 84-86.
3. Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: Эволюция взглядов на стратегию лечения. – К.: ООО Комполис, 2003.
– 120 с. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, клініко-інструментальні дослідження, аналіз клініко-імунобіохімічних змін, узагальнення результатів, статистичну обробку, написання розділів).
4. Виничук С.М., Черенько Т.М. Клинико-иммунобиохимические корреляции в остром периоде ишемического инсульта // Зб. наук. праць Запорізької мед. акад. післядипломної освіти. – 2004. – Вип. 67.– Кн. 1.
– С. 18-22. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, аналіз архівного матеріалу, клініко-інструментальні дослідження, клінічні спостереження, узагальнення результатів, статистичну обробку, написання статті).
5. Черенько Т.М. Маркеры воспаления и изменение церебрального кровотока у больных с различным клиническим течением инсульта // Серце і судини. – 2004. – №2. – С. 39-46.
6. Черенько Т.М., Ласкаржевская Н.М., Літовальцева Г.М. Вплив мовалісу на перебіг та наслідки інсульту // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №2. – С. 62-66. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, архівного матеріалу, клініко-імунобіохімічних змін, клінічні спостереження, узагальнення результатів, статистичну обробку, написання статті).
7. Черенько Т.М. С-реактивний протеїн у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу: його інформативність щодо оцінки клінічного перебігу та виходу гострого періоду захворювання // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №3.– С. 78-82.
8. Черенько Т.М. Оцінка ефективності застосування мелоксикаму в лікуванні хворих з ішемічним інсультом // Кровообіг та гемостаз.
– 2006.– №4.– С. 107-111.
9. Черенько Т.М. Неврологічне погіршення в гострішому періоді інсульту та маркери запалення та нейронального пошкодження // Серце і судини. – 2006. – №4 (Додаток). – С. 506-511.
10. Віничук С.М., Черенько Т.М. Роль запального каскаду в пошкодженні ішемізованої тканини мозку – Віничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт. – К.: Наук. думка, 2006. – С. 45-63.
(Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, архівного матеріалу, аналіз клініко-імунобіохімічних змін, клінічні спостереження, узагальнення результатів, статистичну обробку, написання розділу).
11. Черенько Т.М. Динаміка рівня ІЛ-6 у гостріший період мозкового інсульту та відновлення неврологічних функцій під впливом системної ензимотерапії // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – №1.
– С. 96-101.
12. Віничук С.М., Черенько Т.М. Роль флогензиму в обмеженні післяішемічного запалення (за результатами визначення ІЛ-6 у хворих в гострому періоді інфаркту мозку) // Лікарська справа. – 2007. – №3.
– С. 80-84. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, клініко-інструментальні дослідження, аналіз клініко-імунобіохімічних змін,
аналіз та узагальнення результатів, статистичну обробку, написання статті).
13. Черенько Т.М. Клініко-нейроавтоімунні кореляції у хворих з гострим ішемічним інсультом // Наук. вісн. Національного мед. уні-ту
ім. О.О. Богомольця. – 2007. – №1.– С. 101-105.
14. Віничук С.М., Черенько Т.М., Маркулан О.Л. Клініко-діагностичне значення ІЛ-4 в гострому періоді ішемічного інсульту // Наук. вісн. Національного мед. уні-ту ім. О.О. Богомольця. – 2007.
– №2-3. – С. 101-105. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, аналіз архівного матеріалу, клініко-інструментальні дослідження, клінічні спостереження, узагальнення результатів, статистичну обробку, написання статті).
15. Віничук С.М., Черенько Т.М., Маркулан О.Л. Динаміка неврологічних функцій у хворих з ішемічним інсультом та ФНП-альфа: клініко-імунохімічні кореляції // Наук. вісн. Національного мед. уні-ту
ім. О.О. Богомольця. – 2007. – №2-3. – С. 48-52. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, аналіз архівного матеріалу, клініко-інструментальні дослідження, аналіз клініко-імунобіохімічних змін, узагальнення результатів, статистичну обробку, написання статті).
16. Черенько Т.М., Носов А.Т., Бондарь Л.В. Структурні прояви нейропротекторної дії мовалісу та пентоксифіліну у щурів з фокальною церебральною ішемією // Лікарська справа. – 2007. – №4. – С. 65-72. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, морфологічних змін, експериментальні дослідження, узагальнення результатів, статистичну обробку, написання статті).
17. Віничук С.М., Черенько Т.М. Клініко-імунобіохімічна характеристика раннього неврологічного погіршення у хворих з ішемічним інсультом // Військова медицина України. – 2007. – Т. 7.
– №1-2. – С. 29-33. (Черенько Т.М. Здійснила аналіз літератури, клініко-інструментальні дослідження, аналіз клініко-імунобіохімічних змін, узагальнення результатів, статистичну обробку, написання статті).
18. Черенько Т.М. Раннє неврологічне погіршення при ішемічному інсульті: нейроімунобіохімічні та гемодинамічні порівняння // Зб. наук. праць Військово-медичної академії. – 2007. – Вип. 18. – С. 197-204.
19. Віничук С.М., Черенько Т.М., Ласкаржевська Н.М., Літовальцева Г.М, Трейтяк В.С. Корекція постішемічного запалення: застосування мелоксикаму в складі комбінованої терапії // Наук. вісн. Національного мед. уні-ту ім. О.О. Богомольця. – 2007.– №4. – С. 191-195. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, клініко-інструментальні дослідження, аналіз клініко-імунобіохімічних змін, узагальнення результатів, статистичну обробку, написання статті).
20. Черенько Т.М., Бондарь Л.В., Черченко А.П., Хохлов О.І. Вплив неспецифічних протизапальних препаратів мелоксикаму та пентоксифіліну на відновлення неврологічних функцій та виживання щурів після фокальної церебральної ішемії // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2007. – Т. 3. – №1-2. – С. 42-46. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, експериментальні дослідження, узагальнення результатів, статистичну обробку, написання статті).
21. Черенько Т.М. Клініко-гемодинамічні та запально-нейроавто­імунні зв’язки при ішемічному інсульті // Український неврологічний журнал. – 2008. – №1. – С. 37- 41.
22. Черенько Т.М. Запально-нейроімунні кореляції та відновлення неврологічних функцій у хворих з ішемічним інсультом // Наук. вісн. Національного мед. уні-ту ім. О.О. Богомольця. – 2008. – №1.
– С. 156-160.
23. Черенько Т.М., Віничук С.М. Роль показників післяішемічної запальної та нейроавтоімунної відповіді у прогнозуванні тяжкості неврологічного дефіциту в гострому періоді інсульту // Укр. мед. часопис. – 2008. – №2. – С.156-160. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, клініко-інструментальні дослідження, аналіз клініко-імунобіохімічних змін, аналіз та узагальнення результатів, статистичну обробку, написання статті).
24. Черенько Т.М. Постішемічне запалення: Сучасні погляди на необхідність та можливість терапевтичної корекції // Doctor. – 2006.
– №39. – С. 22-24.
25. Черенько Т.М. Специфічні нейроавтоімунні реакції та відновлення неврологічних функцій у хворих з гострим інфарктом мозку // Міжнар. неврол. журн. – 2006. – №5(9). – С. 86-89.
26. Деклараційний патент України на корисну модель №10644, А61К38/43 Спосіб лікування ішемічного інсульту / Віничук С.М., Черенько Т.М., Заявл. 31.01.2005; Опубл. 15.11. 2005. Бюл №11. – С. 5.13.
27. Деклараційний патент України на корисну модель №11401, 7G01N33/48 Спосіб прогнозування перебігу і виходу ішемічного інсульту / Черенько Т.М., Заявл. 08.07.2005; Опубл.1 5.12. 2005. Бюл №12. – С.5.50.
28. Патент України на корисну модель №23237, МПК А61К31/16А61Р25/00 Спосіб лікування ішемічного інсульту / Віничук С.М., Черенько Т.М., Заявл. 31.01.2005; Опубл. 10.05. 2007. Бюл. №6. – С. 5.43.
29. Cherenko T.M., Vinichuk S.M., Lisiany N.I., Lubich L.D. Autosensibilization to the brain specific antigens in the patients suffering from ischaemic insult.: 32nd Scandinavian congress of neurology (Oulu, Finland, June 10-13, 1998): Poster Abstracts. – Oulu, 1998. – p. 53.
30. Cherenko T.M., Vinichuk S.M., Lisiany N.I., Lubich L.D.,
Vinichuk S.M., Bruzgina T.S., Zavodnova Z.I., Ilyasch T.I. Some peculiarities of serum lipoproteins lipids fatty acids levels in the stroke-suffering patients –30th International Danube symposium for neurological sciences and continuing education. – (Krems, Austria, August 25-28, 1998). – Poster Abstracts. – Krems, 1998. – p. 56.
31. Черенько Т.М., Виничук С.М., Терзов А.И. Нейроауто­иммунные реакции в остром периоде ишемического инсульта и их динамика в процессе терапии препаратом флогензим – Матеріали наук.-практ. конф. “Нейроімунологія в неврології та нейрохірургії”, (25-26 квітня 2000 р., Київ). – К., 2000. – С. 85-86. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, клініко-інструментальні та лабораторні дослідження, клінічні спостереження, статистичну обробку, наукові висновки, написання тез).
32. Віничук С.М., Черенько Т.М. Вплив лікування флогензимом на відновлення неврологічних функцій у хворих на ішемічний інсульт – 125 років Центральній міській клінічній лікарн: Зб. Наук.-практ. праць – К., 2000. – С. 155-158. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, клініко-інструментальні та лабораторні дослідження, клінічні спостереження, узагальнення результатів, статистична обробку, написання статті).
33. Черенько Т.М., Віничук С.М., Котлярський Б.Ю.,
Головаха М.О. Оцінка ефективності комплексного лікування ішемічного інсульту з допомогою препарату енелбін – Актуальные вопросы диагностики и лечения сосудисто-мозговой недостаточности и распространенного атеросклероза. – К., 2003. – С. 30-36. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, клініко-інструментальні дослідження, клінічні спостереження, узагальнення результатів, статистичну обробку, написання статті).
34. Черенько Т.М., Виничук С.М., Маркулан О.Л. Воспалительно-нейроиммунные нарушения при ишемическом инсульте – Материалы XIV всерос. конф. “Нейроиммунология” и научн.-практ. конференции невропатологов, (19-22 мая 2005 г., Санкт-Петербург). – СПб., 2005.
– С. 197. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, клініко-інструментальні та лабораторні дослідження, клінічні спостереження, узагальнення результатів, статистичну обробку, написання статті).
35. Черенько Т.М., Маркулан О.Л. Клініко-гемодинамічні та електрофізіологічні співставлення при лікуванні хворих на ішемічний інсульт препаратом енелбін – Ювілейний VIII з’їзд Всеукр. лікар. то-ва. (21-22 квітня 2005 р., Івано-Франківськ). – Івано-Франківськ, 2005.
– С. 178. (Черенько Т.М. здійснила аналіз літератури, клініко-інструментальні дослідження, клінічні спостереження, узагальнення результатів, статистичну обробку, написання статті).
36. Черенько Т.М. Запальна відповідь при гострому ішемічному інсульті: можливості фармакологічної корекції – Матеріали 1-го Нац. конгресу “Інсульт та судинно-мозкові захворювання” (14-15 вересня
2006 р., Київ). – К., 2006. – С. 51.
37. Черенько Т.М. Наслідки гострого ішемічного інсульту при застосуванні флогензиму та динаміка рівня ІЛ-6 – Матеріали Міжнар. мед.-фармац. конгресу “Ліки та життя” (7-10 лютого 2007 р., Київ). – К., 2007. – С. 56.
38. Головченко Ю.І., Маркулан О.Л., Черенько Т.М. Когнитивные и нейроиммунные нарушения у больных с ишемическим инсультом и риск повторных сосудистых событий – Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю “Когнітивна діяльність при старінні” (29-30 січня 2008 р., Київ). – К., 2008. – С. 31-32.

**АНОТАЦІЯ**

***Черенько Т.М.*** *Клініко-патогенетичне обґрунтування корекції запально-нейроімунних порушень у хворих з ішемічним інсультом.
– Рукопис.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров’я України. – Київ, 2008.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування хворих з гострим ішемічним інсультом (ІІ) на основі вивчення найбільш важливих показників локальних запальних та нейроавтоімунних процесів, виявлення їх зв’язку з тяжкістю, перебігом та наслідками гострого періоду ішемічного інсульту, створення прогностичної моделі наслідку ішемічного інсульту з урахуванням запальних та нейроавтоімунних чинників, а також розробки і застосування патогенетично обґрунтованої та експериментально апробованої схеми неспецифічної протизапальної терапії з використанням мовалісу, пентоксифіліну, флогензиму.

Показано, що рівень післяішемічного локального запалення не тільки відображує вихідну тяжкість неврологічного статусу, а й впливає на еволюцію неврологічного дефіциту, визначає наслідки гострого періоду.

Раннє неврологічне погіршення супроводжується достовірним підвищенням вмісту фактора некрозу пухлини альфа, С-реактивного білка, глюкози та позначається на динаміці неврологічних функцій на 21-у добу. Учасники запальних та нейроавтоімунних реакцій здійснюють спільний односпрямований вплив на тяжкість неврологічних розладів при ішемічному інсульті.

Визначено показники післяішемічного запалення та нейроавто­сенсибілізації, які на основі покрокового регресійного аналізу визнані незалежними та дали змогу підвищити точність прогнозу ішемічного інсульту.

В експерименті на щурах з фокальною церебральною ішемією виявлено вторинний нейропротекторний вплив неспецифічної протизапальної терапії, що супроводжувався достовірним зниженням кількості макро- та мікрогліальних клітин порівняно з “традиційно лікованими” тваринами.

Клінічна ефективність комбінованої протизапальної терапії зумовлена усуненням дисбалансу прозапальних та протизапальних цитокінів, що результувало вплив на різні ланки патогенезу запально-нейроімунних порушень при ішемічному інсульті в критичні для хворого строки.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, експериментальна ішемія, цитокіни, С-реактивний протеїн, нейроавтосенсибілізація, прогноз, моваліс, пентоксифілін, флогензим.

**АННОТАЦИЯ**

***Черенько Т.М.*** *Клинико-патогенетическое обоснование коррекции воспалительно-нейроиммунных нарушений у больных с ишемическим инсультом. – Рукопись.*

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика Министерства здравоохранения Украины. – Киев, 2008

Диссертация посвящена повышению эффективности лечения больных острым ишемическим инсультом (ИИ) на основе изучения наиболее важных показателей локальных воспалительных и нейроаутоимунных процессов, выявления их связи с тяжестью, течением и последствиями острого периода ИИ, создания прогностической модели исхода ИИ с учетом воспалительных и нейроаутоиммунных факторов, а также разработки и применения патогенетически обоснованной и экспериментально апробированной схемы неспецифической противово­спалительной терапии с использованием мовалиса, пентоксифиллина, флогэнзима.

Показано, что проявления послеишемического воспаления в остром периоде инсульта ассоциируются с повышением содержания цитокинов: интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, фактора некроза опухоли альфа
(ФНО-б), и С-реактивного протеина (С-РП). Концентрации ИЛ-6, ФНО-б и С-РП прямо коррелируют с размером очага инфаркта и тяжестью неврологических нарушений в остром периоде; для ИЛ-4 выявлена обратная корреляция. Не выявлено корреляционной связи между содержанием ИЛ-1 и тяжестью неврологического дефицита. Послеишемические цитокиновые реакции не только отображают исходную тяжесть неврологического статуса, но и влияют на доформирование очага ишемии, эволюцию неврологического дефицита. Об этом свидетельствует выявленная связь между степенью восстановления неврологических функций и содержанием цитокинов (прямая – для ИЛ-6 та ФНО-б и – обратная для ИЛ-4), которая в большей степени зависит от величины убыли цитокинов на 7-е сутки, чем от их концентраций в этот срок.

Процесс раннего неврологического ухудшения сопровождается повышением содержания ФНО-б ((98,4±15,1) пг/мл), С-РП ((17,9±1,2) мг/л), глюкозы ((9,5±1,2) ммоль/л) независимо от его патогенетического подтипа и отражается на динамике неврологических функций в конце острого периода.

Выявлена взаимосвязь между содержанием маркеров воспаления и клеточного повреждения в острейшем периоде инсульта и его последствиями на 21-е сутки. Улучшение неврологических функций в конце острого периода ИИ прогнозируется в случае: убыли концентрации ИЛ-6 на 7-е сутки более чем на 52,5%, ФНО-б – более чем на 24,9%, глиального маркера S-100В более чем на 32,4%, нейронспецифической енолазы (НСЕ) – более, чем 15%, а также при повышении содержания
ИЛ-4 в 2,25 раза по сравнению с контролем. Концентрация С-РП более
13 мг/л ассоциируется с высоким риском неудовлетворительного, в том числе фатального исхода ИИ в остром периоде. Неудовлетворительный регресс неврологических нарушений, ухудшение в процессе лечения характеризуются достоверно более высоким уровнем антител к НСЕ и основному белку миелина по сравнению с аналогичными показателями у больных с улучшением неврологических функций.

Показано, что участники воспалительных и нейроаутоиммунных реакций имеют общее однонаправленное влияние на тяжесть неврологических нарушений. Установлено, что существует связь между увеличением мозгового кровотока и уменьшением выраженности воспалительно-нейроаутоиммунных процессов, а также между этими показателями и исходом инсульта: снижение активности воспалительно-нейроаутоиммунных реакций и одновременное увеличение линейной скорости мозгового кровотока сопровождается снижением тяжести неврологических нарушений на 21-е сутки.

При создании математической модели прогноза исхода инсульта с использованием показателей клинико-неврологического, инструмен­тального и лабораторно-иммунобиохимического исследования выявлен значительный вклад маркеров воспаления и нейроаутосенсибилизации. Они признаны независимыми прогностическими факторами и позволяют повысить точность прогноза исхода ИИ в первую неделю (коэффициент множественной регрессии 0,91-0,98).

С помощью светооптического и электронно-микроскопического методов выявлено достоверное снижение количества макро и микроглиальных клеток на фоне применения мовалиса и пентоксифиллина в дозе 200 мг/кг в сутки по сравнению с “традиционно леченными” животными, которое сочеталось с наиболее быстрым и полноценным среди всех использованных фармакологических схем восстановлением морфофункционального состояния мозга после острой экспериментальной фокальной ишемии.

Применение неспецифической противовоспалительной терапии способствует достоверному улучшению и ускорению восстановления неврологических функций, достоверному уменьшению частоты случаев раннего неврологического ухудшения (13,9% по сравнению с 27,5%), достоверному снижению среднего балла в группе больных, которые получали комбинированную терапию мовалисом, пентоксифиллином и флогэнзимом, по сравнению с таковыми в группе контроля и при других видах лечения. Клиническая эффективность комбинированной противовоспалительной терапии обусловлена уменьшением дисбаланса цитокинов, что отражает ее влияние на разные звенья патогенеза воспалительно-нейроиммунных нарушений при ИИ в критические для больного сроки.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, экспериментальная ишемия, цитокины, С-реактивный протеин, нейроаутосенсибилизация, прогноз, мовалис, пентоксифиллин, флогэнзим.

**SUMMARY**

***Cherenko T.M.*** *Clinic-pathogenetic background of the inflammatory-neuroimmune disorders correction at patients with ischemic stroke.
– Manuscript.*

Dissertation for a Doctor’s of medical Sciences degree in the speciality: 14.01.15 – nervous diseases. – National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P. Shupyk. – Kyiv, 2008.

Dissertation is about an increasing of the patients treatment effectiveness with acute ischemic stroke that based on studying the most important indexes of local inflammatory and neuroautoimmune processes, exposure of their connections with severity and outcome of acute period ischemic stroke, creating of the prognosis model of the ischemic stroke with inflammatory and neuroautoimmune factors, and also it is about developing and using pathogenetic-grounded and experimental approved of the unspecific uninflammatory therapy plan with the use of movalis, pentoxifyllin and flogenzym.

It is shown that the level of postischemic local inflammatory not only represents the outcome severity of neurological state, but also influences on the evolution of neurological deficit, determines the consequences of the acute period.

The early neurological worsening is accompanied by the reliable increasing the level of TNF-a, C-RP, glucose and affects the dynamic of neurological functions on 21-st day. Participants of inflammatory and neuroautoimmune reactions make one directed influence on neurological disorders severity at ischemic stroke.

The indexes of postischemic inflammatory and neuroautosensibilisation, that are acknowledged independent on the basis of stepwise logistic regression analysis and allowed to increase an accuracy of ischemic stroke prognosis, were defined.

In the experiment on rats with focal cerebral ischemic stroke found out the second neuroprotectional influence of unspecific uninflammatory therapy, which is accompanied by reliable decreasing of macro- and microglial cells amount comparatively with “tradition treatment” of animals.

Clinical effectiveness of the combined uninflammatory therapy appeared to be related with removal of disbalance of inflammatory and uninflammatoy cytocines, that made an influence on the different kinds of inflamatory-neuroimunne ischemic stroke disorders pathogenesis in critical terms for patient.

**Key words:** ischemic stroke, experimental ischemiе, cytocines,
C-reactive protein, neuroautosensibilisation, prognosis, movalis, pentoxifyllin, flogenzim.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>