© Н.В. Литвиненко, М.Ю. Дельва, І.І. Дельва

УДК 616.831-005.1-056.5

Н.В. Литвиненко, М.Ю. Дельва, І.І. Дельва

РАННЯ НЕЙТРОФІЛІЯ ТА КЛІНІКО-НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ ІШЕМІЧНИХ ГЕМІСФЕРАЛЬНИХ ІНСУЛЬТІВ В ОСІБ З РІЗНИМИ ТИПАМИ АЛІМЕНТАРНОГО ОЖИРІННЯ

ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія ” (м. Полтава)

Дане дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія” „Оптимізація та патогенетичне обґрунтування методів діагностики і лікування судинних та нейродегенеративних захворювань нервової системи з урахуванням клініко-гемодинамічних, гормональних, метаболічних, генетичних та імуно-запальних чинників” (номер державної реєстрації 0111U006303).

Вступ. Ішемічні інсульти викликають локальні та системні запальні реакції, які характеризуються активацією клітин нервової системи, продукцією прозапальних цитокінів, інфільтрацією різноманітних клітин запалення в інфарктній зоні [5, 12]. Експериментальні дослідження демонструють певний часовий профіль залучення лейкоцитів різного типу в ішемізований мозок: нейтрофіли раніше за решту лейкоцитів інфільтрують зону церебральної ішемії. Ці клітини з’являються в ділянці інфаркту мозку вже через 30 хвилин від початку реперфузії і поступово збільшуються в кількості протягом перших трьох діб [10, 15]. Інфільтровані та активовані нейтрофіли через різноманітні механізми можуть вести до подальшого (постішемічного) ушкодження речовини мозку [3, 12].

В клінічних дослідженнях доведено, що підвищення кількості нейтрофілів в периферичній крові протягом перших 12 годин від початку ішемічного інсульту прямо пов’язане з об’ємом церебрального інфаркту, з показником смертності в гострому періоді захворювання та з величиною функціонального дефекту після виписки зі стаціонару, незалежно від інших факторів [5, 9].

З іншого боку, ожиріння асоціюється з хронічним системним запаленням [6], яке внаслідок як інфекційної, так і неінфекційної етіології, може приводити до постішемічного ураження мозкової тканини та бути одним з визначальних чинників поглиблення ішемічного ушкодження мозку, формування неврологічного дефіциту та довготривалого відновлення [11]. В експериментальних роботах доведено, що жирова тканина є одним з джерел вивільнення прозапальних медіаторів в гострому періоді інсультів [13]. В цьому контексті важливо дослідити кількісні показники нейтрофілії периферичної крові в ранні терміни після інсультів, як один з проявів системної запальної реакції, у осіб з аліментарним ожирінням [7].

Мета дослідження – оцінка кількості нейтрофілів периферичної крові в першу добу після гемісферальних ішемічних інсультів у осіб з різними типами аліментарного ожиріння і співставлення цього показника з об’ємом церебральних інфарктів та клінічним перебігом інсультів.

Об’єкт і методи дослідження. В дослідження включено пацієнтів обох статей в гострому періоді гемісферальних каротидних ішемічних інсультів у віці 42-71 років, що були госпіталізовані в неврологічне відділення 1-ї МКЛ м. Полтави протягом першої доби від початку захворювання. Усі пацієнти не мали цукрового діабету, інфекційних, запальних або онкологічних захворювань, та не приймали протизапальних препаратів протягом п’яти діб до розвитку інсульту.

Маса тіла пацієнтів вимірювалася механічними вагами одразу при госпіталізації у пацієнтів задовільного стану та при покращенні у пацієнтів тяжкого стану, в деяких випадках – зі слів родичів пацієнта. За допомогою сантиметрової стрічки вимірювали окружність талії (посередині відстані між краєм реберної дуги і гребенем стегнової кістки) та окружність стегон (на рівні великих відростків стегнових кісток). На основі антропометричних даних вираховували наступні показники: індекс маси тіла (ІМТ) – співвідношення ваги тіла в кілограмах до квадрату зросту пацієнта в метрах. Характер розподілу підшкірної жирової клітковини визначали співвідношенням окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС). Нормальна маса тіла вважалася при ІМТ-18,5-25 кг/м2. Ожиріння І-ІІ ст. фіксувалося при ІМТ>30 кг/м2, абдомінальний тип ожиріння діагностувався при умові ОТ/ОС>0,9 у чоловіків та>0,85 у жінок [14].

Діагноз інсульту був верифікований за допомогою нейровізуалізаційних методів. Підтип інсульту визначали згідно критеріїв TOAST [2]. Для дослідження було відібрано три групи по 60 пацієнтів в кожній: пацієнти з нормальною масою тіла, пацієнти з абдомінальним типом та пацієнти з неабдомінальним типом аліментарного ожиріння. Кожна група, в свою чергу, складалася з трьох підгруп по 20 пацієнтів: з атеротромботичним, кардіоемболічним та лакунарним підтипами ішемічних гемісферальних інсультів в каротидному басейні.

Магнітно-резонансно томографічне (МРТ) дослідження виконувалось на апараті Signa Profile (напруженість магнітного поля 0,2 Тесли). Об’єм інфаркту мозку обчислювали при гемісферальних атеротромботичних та кардіоемболічних інсультах

на Т-2 МРТ зображеннях за формулою еліпсоїда: V=4/3ϖЧSАЧS ВЧSС (смі), де А – найбільший діаметр вогнища інфаркту в аксіальній площині; В – діаметр перпендикулярний А; С – вертикальний діаметр ішемічного вогнища [4].

Дослідження кількості нейтрофілів проводили під час госпіталізації. Аналіз перебігу інсультів проводили за шкалою Американського Національного інституту здоров'я (NIHSS) під час госпіталізації, на 5-у та 10-у доби перебування у стаціонарі.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням пакету програм Statistika Excel.

Результати досліджень та їх обговорення.

Таблиця 1 демонструє достовірне збільшення кількості нейтрофілів в першу добу захворювання при атеротромботичному та кардіоемболічному підтипах інсульту у порівнянні з лакунарним підтипом у пацієнтів всіх груп. Цей феномен може пояснюватися тим, що ступінь вираженості постішемічної запальної реакції багато в чому визначається розміром інфаркту мозку, тому для лакунарних інсультів рання нейтрофілія майже не характерна [5]. Крім того, з **таблиці 1** видно, що у осіб з різними типами ожиріння при кардіоемболічних інсультах та у осіб з абдомінальним типом ожиріння при атеротромботичних інсультах, рівень нейтрофілії значно вищий, ніж у пацієнтів що мають нормальну масу тіла. Цей факт може бути одним з проявів більш вираженої системної запальної реакції при ішемічних інсультах у пацієнтів з аліментарним ожирінням, особливо при його абдомінальному типі.

Таблиця 1

Кількість нейтрофілів периферичної крові протягом першої доби після ішемічного інсульту (M±m)

Групи пацієнтів	Підтип інсульту		
	атеротромботичний	кардіоемболічний	лакунарний
нормальна маса тіла	4,23±0,49*×109/л	4,11±0,38*×109/л	3,01±0,42×109/л
абдомінальне ожиріння	5,39±0,52*•×109/л	5,48±0,55*•×109/л	3,17±0,34×109/л
неабдомінальне ожиріння	5,12±0,55*×109/л	5,57±0,62*•×109/л	3,25±0,46×109/л

Примітка: * - відмінності, достовірні при порівнянні з лакунарними інсультами в одній групі пацієнтів (p<0,05);
• - відмінності, достовірні при порівнянні з групою пацієнтів, що мають нормальну масу тіла (p<0,05).

Для аналізу зв'язків нейтрофілії з морфометричними та клінічними характеристиками інсультів пацієнти з нелакунарними (атеротромботичними та кардіоемболічними) інсультами були розподілені на дві групи, в залежності від кількості нейтрофілів, з медіаною – 4,8Ч109/л.

При абдомінальному типі ожиріння значно частіше спостерігаються випадки з кількістю нейтрофілів периферичної крові вище значення медіани **(табл. 2)**.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів в залежності від рівня нейтрофілії (n)

Групи пацієнтів	Кількість нейтрофілів	
	<4,8×109/л	>4,8×109/л
нормальна маса тіла	26	14
абдомінальне ожиріння	13	27
неабдомінальне ожиріння	19	21
всього	58	62

В **таблиці 3** показано, що у осіб з абдомінальним типом ожирінням, незалежно від рівня нейтрофілії, спостерігається збільшення об'єму церебральних гемісферальних інфарктів, що було продемонстровано в наших попередніх дослідженнях [1]. Крім того, незважаючи на масу тіла, у всіх групах пацієнтів наявна певна закономірність (достовірна при нормальній масі тіла і при неабдомінальному типі ожирінні, та у вигляді тенденції при абдомінальному типі ожирінні): збільшення розмірів церебрального ішемічного ушкодження у пацієнтів з рівнем нейтрофілії більше 4,8Ч109/л. Ці результати узгоджуються з повідомленнями про прямий зв'язок між об'ємом ішемічного ушкодження мозку та рівнем маркерів системної запальної відповіді взагалі, та кількістю нейтрофілів в периферичній крові протягом перших 24 годин після інсульту зокрема [5]. Відсутність при абдомінальному ожирінні достовірної різниці в об'ємі інфарктів мозку у пацієнтів з різними рівнями нейтрофілії **(таблиця 3)** може бути свідченням того, що у формуванні нейтрофілії (як прояву системної запальної реакції) при абдомінальному ожирінні приймають участь і інші (можливо системні) фактори (наприклад, прозапальні адипоцитокіни, адипокіни тощо).

Таблиця 3

Об'єми нелакунарних гемісферальних інфарктів мозку при різних значеннях нейтрофілії (M±m)

Групи пацієнтів	Кількість нейтрофілів	
	<4,8Ч109/л	>4,8Ч109/л
нормальна маса тіла	12,5±1,8 см3	18,1±3,0 см3•
абдомінальне ожиріння	21,8±3,4 см3*	25,2±3,8 см3*
неабдомінальне ожиріння	14,2±2,2 см3	20,5±3,1 см3•

Примітка: * - відмінності, достовірні при порівнянні з пацієнтами, що мають нормальну масу тіла (p<0,05); • - відмінності, достовірні при порівнянні у пацієнтів з різним рівнем нейтрофілії (p<0,05).

Таблиця 4

Динаміка клінічних показників в гострому періоді нелакунарних ішемічних інсультів в залежності від рівня нейтрофілії (M±m)

Кількість балів за шкалою NIHSS						
Доба після інсульту	1-а		5-а		10-а	
Рівень нейтрофілії	<4,8×109/л	>4,8×109/л	<4,8×109/л	>4,8×109/л	<4,8×109/л	>4,8×109/л
Пацієнти з нормальною масою тіла	8,1±1,7	9,8±1,5	4,8±1,6	7,5±1,9	4,1±1,8	6,3±1,5
Пацієнти з абдомінальним ожирінням	14,1±2,5*	17,8±2,7*	9,6±2,1*	13,8±1,8*•	8,2±2,0*	12,9±2,3*•
Пацієнти з неабдомінальним ожиріння	13,3±1,9*	15,8±2,0*	9,1±2,1*	12,2±2,6	7,7±1,9	12.3±2,1*•

Примітка: * - відмінності, достовірні при порівнянні у пацієнтів з нормальною масою тіла (p<0,05); • - відмінності, достовірні при порівнянні у пацієнтів з різними рівнями нейтрофілії (p<0,05).

З **таблиці 4** видно, що у осіб з обома типами ожиріння клініко-неврологічна вираженість нелакунарних ішемічних інсультів при госпіталізації в стаціонар достовірно більш значна, а динаміка регресу неврологічної симптоматики достовірно повільніша. Це може пояснюватися більшими розмірами інфаркту мозку у цієї категорії пацієнтів, так як об'єм церебрального інфаркту є одним з визначальних чинників клінічного перебігу та показників неврологічного дефіциту при інсультах [8]. Крім того, з **таблиці 4** помітно, що у пацієнтів з ожирінням (особливо виразно при його абдомінальному типі), що мають підвищений рівень нейтрофілів, спостерігається достовірно повільніше клінічне відновлення згідно шкали NIHSS на 5-у та 10-у добу після інсульту. Цей феномен може пояснюватися, в тому числі, і підвищеною системною запальною реакцією при ожирінні, яка може значимо модулювати перебіг ішемічних інсультів та бути одним з визначальних чинників формування неврологічного дефіциту.

Висновки. Протягом першої доби після ішемічних нелакунарних гемісферальних інсультів у осіб з аліментарним ожирінням (особливо при його абдомінальному типі) характерна підвищена нейтрофілія, яка пов'язана зі збільшенням розмірів інфаркту мозку та менш сприятливим клінічним перебігом гострого періоду інсультів.

Перспективи подальших досліджень. Необхідно дослідити вплив певних адипоцитокінів та адипокінів на феномен ранньої нейтрофілії при ішемічних інсультах в осіб з аліментарним ожирінням.

Список літератури

1. Дельва М.Ю. Нейровізуалізаційні морфометричні характеристики головного мозку в гострому періоді ішемічних інсультів в осіб з ожирінням / М.Ю. Дельва, Н.В. Литвиненко, Н.С. Пилипенко [та інш.] / Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – Вип.2, т.1. – С. 117-119.
2. Adams J. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / Adams J., Bendixen B., Kappelle L. [et al.] / Stroke. –1993. V. 24. – P. 35-41.
3. Amantea D. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators / D. Amantea, G. Nappi, G. Bernardi [et al.] / Federation of European Biochemical Societies Journal. – 2009. – V. 276. – P. 13–26.
4. Broderick J.P. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality / J.P. Broderick, T.G. Brott, J.E. Duldner [et al.] / Stroke. – 1993. V. 24. – P. 987-993.
5. Buck B. H. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke / B.H. Buck, D.S. Liebeskind, J.L. Saver [et al.] / Stroke. – 2008. – V. 39. – P. 355-360.
6. Fernбndez-Sбnchez A. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity / A. Fernбndez-Sбnchez, E. Madrigal-Santillбn, M. Bautista [et al.] / International Journal of Molecular Sciences. – 2011. – V. 12(5). – P. 3117-3132.
7. Jin R. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells / R. Jin, G. Yang, G. Li / Journal of Leukocyte Biology. – 2010. – V 87. – P. 779-789.
8. Johnston K.C. A Predictive Risk Model for Outcomes of Ischemic Stroke / K.C. Johnston, A.F. Connors, D.P. Wagner [et al.] / Stroke. – 2000. – V. 31. – P. 448-455.
9. Kazmierski R. Predictive value of white blood cell count on admission for in- hospital mortality in acute stroke patients / R. Kazmierski, P. Guzik, W. Ambrosius [et al.] / Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2004. – V. 107. – P. 38- 43.
10. Kriz, J. Inflammation in ischemic brain injury: timing is important/ J. Kriz / Critical Reviews in Neurobiology. – 2006. – V. 18. – P. 145–157.
11. McColl B.W. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke / B.W. McColl, S.M. Allan, N.J. Rothwell / Neuroscience. – 2009. V. 158 (3). – P. 1049-1061.
12. Price, C. J. Cerebral neutrophil recruitment, histology, and outcome in acute ischemic stroke: an imaging-based study / C.J. Price, D.K. Menon, Ballinger P. [et al.] / Stroke. – 2004. – V. 35. – P. 1659–1664.

13. Terao S. Inflammatory and injury responses to ischemic stroke in obese mice / S. Terao, G. Yilmaz, K.Y. Stokes [et al.] / Stroke. – 2008. – V. 39(3). – P. 943-950.
14. World Health Organization: Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva 3–5 June 1997. Geneva, World Health Organization, 1998.
15. Yilmaz G. Cell adhesion molecules and ischemic stroke / G. Yilmaz, D.N. Granger / Neurological Research. – 2008. – V. 30. – P. 783–793.

УДК 616.831-005.1-056.5

РАННЯЯ НЕЙТРОФИЛИЯ И КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ПЕРИОДА ГЕМИСФЕРАЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ У ЛИЦ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ

Литвиненко Н.В., Дельва, М.Ю. Дельва И.И.

Резюме. Исследовали количественные показатели нейтрофилов периферической крови в первые сутки после ишемических нелакунарных гемисферальных инсультов (как проявление постинсультной системной воспалительной реакции) у лиц с алиментарный ожирением. У данных пациентов (особенно при абдоминальном типе ожирения) наблюдается повышенная нейтрофилия, которая связана с увеличенными размерами инфаркта мозга и менее благоприятным клиническим течением острого периода инсульта.

Ключевые слова: алиментарное ожирение, ишемический инсульт, нейтрофилия.

УДК 616.831-005.1-056.5

РАННЯ НЕЙТРОФІЛІЯ ТА КЛІНІКО-НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ ІШЕМІЧНИХ ГЕМІСФЕРАЛЬНИХ ІНСУЛЬТІВ В ОСІБ З РІЗНИМИ ТИПАМИ АЛІМЕНТАРНОГО ОЖИРІННЯ

Литвиненко Н.В., Дельва М.Ю., Дельва І.І.

Резюме. Досліджували кількісні показники нейтрофілів периферичної крові протягом першої доби після ішемічних нелакунарних гемісферальних інсультів (як прояв постінсультної системної запальної реакції) в осіб з аліментарним ожирінням. У даних пацієнтів (особливо при абдомінальному типі ожиріння) спостерігається підвищена нейтрофілія, яка пов'язана зі збільшенням розмірів інфаркту мозку та менш сприятливим клінічним перебігом гострого періоду інсультів.

Ключові слова: аліментарне ожиріння, ішемічний інсульт, нейтрофілія.

UDC 616.831-005.1-056.5

Early Neutrophilia And Clinical-Neuroimaging Peculiarities Of Acute Ischemic Hemispheric Stroke In Patients With Different Types Of Alimentary Obesity

Lytvynenko N.V., Delva M.Yu., Delva I.I.

Summary. It was performed the quantitive analysis of peripheral blood neutrophiles during the first day after ischemic non-lacunar hemispheric strokes (as indicator of post-stroke systemic inflammatory reaction) in patients with alimentary obesity. Patients with alimentary obesity (especially with its abdominal type) had increased neutrophilia. Increased neutrophilia was associated with larger size of cerebral infarctions and less favorable clinical course of the acute strokes.

Key words: alimentary obesity, ischemic stroke, neutrophilia.

Стаття надійшла 27.07.2011 р.