

УДК 616.831-005.1:[616-07:577.112]

БАРАНОВА Е.В.

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней

МАРКЕР ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ МОЗГОВЫХ ИНСУЛЬТОВ

Резюме. Было проведено сравнительное определение содержания провоспалительного интерлейкина-6 (ИЛ-6) в плазме крови у 90 больных ишемическим инсультом (ИИ), геморрагическим инсультом (ГИ), ишемическим инсультом с геморрагической трансформацией (ИИГТ) и у 21 пациента группы сравнения с дисциркуляторной энцефалопатией в начале заболевания и в динамике лечения. Было определено, что концентрация провоспалительного интерлейкина достоверно выше у больных трех групп по отношению к группе сравнения, однако у больных ГИ и ИИГТ концентрация ИЛ-6 выше, чем у больных ИИ. В динамике процесса уровень ИЛ-6 в плазме крови снижался у больных ИИ, ГИ, ИИГТ. Также в результате исследования определили, что при концентрации ИЛ-6 в плазме крови выше 40 пг/мл существует риск развития геморрагической трансформации инфаркта мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт с геморрагической трансформацией, интерлейкин-6.

Актуальность

Мозговой инсульт представляет собой важную социальную и медицинскую проблему [3], так как во всем мире занимает одно из ведущих мест среди всех причин смерти, а также является основной причиной пожизненной или длительной утраты трудоспособности среди взрослого населения. Данное заболевание каждую вторую секунду поражает одного из жителей планеты. Каждый год впервые острым нарушением мозгового кровообращения заболевает около 16 млн человек, в то время как около 7 млн больных умирают вследствие него [1, 2, 10].

При остром ишемическом инсульте (ИИ) нарушается сбалансированное взаимодействие мозга и иммунной системы, которое характерно для нормального состояния [9]. Местные воспалительные и нейроиммунные реакции играют значимую роль в микроциркуляторно-клеточном каскаде нарушений при мозговых инсультах, которые возникают уже в условиях ранней реперфузии [4, 8, 11].

Некоторые показатели воспаления, такие как С-реактивный белок, лейкоцитоз, повышение температуры тела, провоспалительные цитокины интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) используются с прогностической целью для установления интенсивности воспалительного процесса [7, 12]. Однако не

определены особенности и значимость каждого из них в совокупности, которая бы консолидировала наиболее важные показатели местного воспаления и нейроауто-сенсibilизации и давала возможность использовать их для индивидуального прогноза течения острого периода различных типов инсульта.

Именно поэтому изучение патогенеза и разработка новых методик лечения различных типов мозговых инсультов играют немаловажную роль в повышении эффективности терапии. В острой стадии ишемического инсульта отмечается повышение содержания провоспалительных цитокинов, важнейшими из которых считаются ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α [5]. По литературным данным, одним из центральных звеньев патогенеза, влияющих на тяжесть течения и исход мозговых инсультов, является провоспалительный цитокин ИЛ-6, изменение уровня которого некоторые авторы связывают с его уча-

Адреса для переписки с автором:

Баранова Екатерина Владимировна
69035, г. Запорожье, проспект Маяковского, 26
Кафедра нервных болезней Запорожского государственного
медицинского университета
E-mail: bkv.n86@i.ua

© Баранова Е.В., 2014

© «Международный неврологический журнал», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

стием в повреждении головного мозга. Были проведены исследования по этой проблеме, однако большая часть их посвящена изучению ишемических инсультов, и лишь единичные исследования направлены на изучение уровня ИЛ-6 при геморрагическом инсульте (ГИ) и ишемическом инсульте с геморрагической трансформацией (ИИГТ). Недостаточно исследована в сравнительном аспекте динамика ИЛ-6 в условиях ИИ, ГИ, ИИГТ. Было установлено, что ИЛ-6 имеет воспалительные эффекты, отвечая, таким образом, за запуск и развитие ранних воспалительных повреждений мозга и его сосудов [6].

Цель исследования — определить концентрацию провоспалительного интерлейкина-6 у больных в остром периоде различных типов мозговых инсультов, выявить взаимосвязь между маркером воспаления при ишемическом и геморрагическом инсультах, ишемическом инсульте с геморрагической трансформацией.

Материалы и методы

Нами было обследовано 90 больных в острейшем периоде мозгового инсульта, из них 54 больных (60 %) ишемическим инсультом, 24 (26,7 %) — с геморрагическим инсультом, 12 (13,3 %) — с ишемическим инсультом с геморрагической трансформацией. Средний возраст больных составил $64,91 \pm 1,02$ года, женщин было 35 (38,9 %), мужчин — 55 (61,1 %). В группе сравнения обследовался 21 пациент с дисциркуляторной энцефалопатией.

Каждому больному было проведено неврологическое обследование, включающее оценку неврологического статуса (по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) на момент поступления и в динамике лечения на 7–10-е сутки) и уровня сознания (по шкале комы Глазго), лабораторно-биохимическое обследование, ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи (определение комплекса интима-медиа, линейной скорости кровотока), компьютерная томография головного мозга с вычислением объема очага поражения по формуле эллипсоида $V = 0,52 \cdot A \cdot B \cdot C$, где 0,52 — коэффициент для расчета неправильного эллипса, V —

объем очага, A , B , и C — его диаметры. На 1-е и 7–10-е сутки осуществляли количественное определение ИЛ-6 в плазме крови у больных методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием соответствующей тест-системы (Orgenium, Финляндия).

Результаты

В табл. 1 мы представили результаты сравнительной характеристики содержания ИЛ-6 в плазме крови при различных острых нарушениях кровообращения головного мозга: ишемическом инсульте, геморрагическом инсульте, ишемическом инсульте с геморрагической трансформацией.

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что концентрация провоспалительного ИЛ-6 в 1-е сутки заболевания у больных ИИ более чем в 3 раза и 7 раз ниже, чем в группах больных ГИ и ИИГТ (на 69,7 и 86,4 % соответственно, $p < 0,05$). При наличии геморрагической трансформации показатель провоспалительного интерлейкина возрастал более чем в 2 раза по сравнению с больными ГИ (на 122,2 %, $p < 0,05$).

В зависимости от характера мозгового инсульта (ИИ, ГИ, ИИГТ) уровень ИЛ-6 в плазме крови значительно повышался в сравнении с аналогичным показателем группы пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. К 7–10-м суткам заболевания во всех группах наблюдения зафиксировано снижение концентрации ИЛ-6. Хотя следует отметить, что достоверность отличий показателя провоспалительного цитокина на 1-е и 7–10-е сутки отмечалась только в группе больных ИИГТ. Содержание ИЛ-6 к 7–10-м суткам в плазме крови больных ГИ снизилось на 66,03 % в сравнении с первоначальным значением, а в группе больных ИИГТ — на 84,2 %.

При исследовании содержания ИЛ-6 в плазме крови больных всех экспериментальных групп было установлено, что его концентрация выше 40 пг/мл сопровождалась неврологическими нарушениями и утяжелением состояния больного. Анализируя данные, представленные в табл. 2, следует отметить, что в группе сравнения не обнаружено ни одного случая повышения уровня ИЛ-6

Таблица 1. Содержание интерлейкина-6 (пг/мл) в плазме крови больных в острейшем периоде ишемического инсульта, геморрагического инсульта и ишемического инсульта с геморрагической трансформацией

Характер инсульта	Интерлейкин-6	
	1-е сутки	7–10-е сутки
	$M \pm m$	$M \pm m$
Ишемический инсульт, $n = 54$	$7,00 \pm 1,69^{\wedge}$	$4,04 \pm 0,88^{\wedge}$
Геморрагический инсульт, $n = 24$	$23,11 \pm 6,16^{* \wedge}$	$7,85 \pm 2,94^{\wedge}$
Ишемический инсульт с геморрагической трансформацией, $n = 12$	$51,35 \pm 9,23^{* \wedge}$	$8,10 \pm 2,92^{* \wedge}$
Группа сравнения, $n = 21$	$0,76 \pm 0,13^{\#}$	

Примечания: n — количество больных; $*$ — отличия достоверны ($p < 0,05$) в сравнении с 1-ми сутками заболевания; $\#$ — отличия достоверны ($p < 0,05$) в сравнении с больными ИИ; \wedge — отличия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к группе сравнения.

Таблица 2. Частота встречаемости показателя ИЛ-6 выше 40 пг/мл у больных мозговыми инсультами

Характер инсульта	Интерлейкин-6	
	N	Процент от общего числа больных в группе
Ишемический инсульт, n = 54	2	3,7
Геморрагический инсульт, n = 24	5	20,8
Ишемический инсульт с геморрагической трансформацией, n = 12	8	66,7
Группа сравнения, n = 21	0	0

Примечания: n — количество больных в группе; N — количество больных, у которых значение показателя ИЛ-6 превышало 40 пг/мл.

выше 40 пг/мл, в группе больных ИИ высокий уровень ИЛ-6 выявлен у 3,7 % больных. Геморрагический инсульт в 20,8 % случаев сопровождался повышением уровня ИЛ-6 в плазме крови выше 40 пг/мл, а при ИИГТ показатели провоспалительного интерлейкина более 40 пг/мл выявлялись у 66,7 % обследованных. Таким образом, полученные данные позволяют предполагать, что повышение уровня ИЛ-6 в плазме крови выше 40 пг/мл является предиктором возникновения геморрагической трансформации и отягощения состояния больного, что ограничивает применение интенсивной терапии антикоагулянтами или тромболитической терапии.

В то же время почти у половины больных ИИГТ (у 5 больных, 41,7 %) было выявлено повышение ИЛ-6 более 60 пг/мл, у больных ГИ концентрация данного интерлейкина более 60 пг/мл отмечена в 4 случаях (16,7 %), а при ишемических поражениях головного мозга, как острых, так и хронических, уровень ИЛ-6 не поднимался выше 60 пг/мл ни у одного больного.

Выводы

1. В первые сутки от начала развития различных типов мозговых инсультов содержание провоспалительного ИЛ-6 в плазме крови было выше, чем у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. При ГИ и ИИГТ повышение концентрации провоспалительного интерлейкина достоверно выше, чем у больных ИИ. Имелось также отличие между уровнем ИЛ-6 в группах ГИ и ИИГТ в сторону большего его повышения при ИИГТ.

2. На 7–10-е сутки заболевания у пациентов с мозговыми инсультами регистрировалось снижение концентрации ИЛ-6, однако достоверная разница показателей отмечена только в группе ишемического инфаркта, осложненного геморрагической трансформацией. При сравнении больных ИИГТ, ГИ и ИИ более выраженная динамика снижения показателя отмечалась у пациентов с ИИГТ и ГИ.

3. Важным в прогнозировании геморрагической трансформации как осложнения ишемического инфаркта явился показатель ИЛ-6 более 40 пг/мл. Ни в одном из случаев ишемического инсульта и дисциркуляторной энцефалопатии ИЛ-6 не превышал 40 пг/мл, что может быть использовано при прогнозировании геморрагического компонента при ишемическом инсульте и для безопасного назначения тромболитической терапии.

Список литературы

1. Гуляева М.В. 29 жовтня — Всесвітній день боротьби з інсультом / М.В. Гуляева, Д.В. Гуляєв, М.І. Поліщук // Інформаційно-освітній додаток до журналу «Судинні захворювання головного мозку» *Стр-інсульт*. — 2012. — № 2, вип. 2. — С. 2.
2. Барінов Е.Ф., Евтушенко С.К., Максименко Т.Л., Барінова М.Э. и др. Механизм регуляции воспаления в ишемизированном мозге (научный обзор) // *Международный неврологический журнал*. — 2013. — № 8 (62). — С. 13-21.
3. Мищенко Т.С. Эффективность лечения мозгового инсульта в остром периоде // *Новости медицины и фармации*. — 2013. — 5 (449).
4. Скворцова В.И. Роль аутоиммунных механизмов в повреждающем действии ишемии / В.И. Скворцова, В.В. Шерстнев, М.А. Грудень и др. // *Инсульт*. — 2001. — № 1. — С. 46-52.
5. Цимбалюк В.І. Порушення цитокіно-імунного статусу у хворих з наслідками ішемічного інсульту в різні періоди реабілітації / В.І. Цимбалюк, М.С. Бровченко // *Укр. мед. часопис*. — 2006. — № 4 (48). — С. 141-144.
6. Allan S. Cytokines and acute neurodegeneration / S. Allan, N. Rothwell // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2001. — № 2. — P. 734-744.
7. Castellanos M. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions / M. Castellanos, J. Castillo, M. Garsia // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33. — P. 982-987.
8. Cojocaru I.M. Expression of IL-6 activity in patients with acute ischemic stroke / I. M. Cojocaru, M. Cojocaru, R. Tanasescu // *Rom. J. Intern. Med.* — 2009. — V. 47. — P. 393-396.
9. Dirnagl U. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance / U. Dirnagl, J. Klehmet, J.S. Braun et al. // *Stroke*. — 2007. — 38 (suppl.2). — 770-73.
10. Lloyd-Jones D. Heart disease and stroke statistics — 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / D. Lloyd-Jones, R. Adams, M. Carnethon, G. De Simone, T.B. Ferguson, K. Flegal et al. // *Circulation*. — 2009. — 119. — e.21-181.
11. Van der Spuy W.J. Interrelation between inflammation, thrombosis, and neuroprotection in cerebral ischemia / W.J. Van der Spuy, E. Pretorius // *Rev. Neurosci.* — 2012. — V. 23. — P. 269-278.
12. Vila N. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke / N. Vila, J. Castillo, A. Davalos et al. // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34, № 3. — P. 671-673.

Получено 11.04.14 ■

Баранова К.В.
Запорізький державний медичний університет, кафедра
нервових хвороб

МАРКЕР ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ ІЗ РІЗНИМИ ТИПАМИ МОЗКОВИХ ІНСУЛЬТІВ

Резюме. Було проведено порівняльне визначення вмісту прозапального інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у 90 хворих на ішемічний інсульт (І), геморагічний інсульт (ГІ), ішемічний інсульт з геморагічною трансформацією (ІПГТ) і у 21 пацієнта контрольної групи з дисциркуляторною енцефалопатією, яким визначали концентрацію ІЛ-6 у плазмі крові спочатку захворювання і в динаміці лікування. Було визначено, що концентрація прозапального інтерлейкіну вірогідно вище у хворих трьох груп по відношенню до групи порівняння, однак у хворих на ГІ і ІПГТ концентрація ІЛ-6 вище, ніж у хворих на І. У динаміці процесу рівень ІЛ-6 у плазмі крові знижувався у хворих на І, ГІ, ІПГТ. Також у результаті дослідження визначили, що при концентрації ІЛ-6 у плазмі крові вище 40 пг/мл існує ризик розвитку геморагічної трансформації інфаркту мозку.

Ключові слова: ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, ішемічний інсульт з геморагічною трансформацією, інтерлейкін-6.

Baranova Ye.V.
Zaporizhya State Medical University, Department of Nervous
Diseases, Zaporizhya, Ukraine

MARKER OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF CEREBRAL STROKES

Summary. There has been carried out a comparative determination of the proinflammatory interleukin-6 (IL-6) in the blood plasma of 90 patients with ischemic stroke (IS), hemorrhagic stroke (HS), ischemic stroke with hemorrhagic transformation (ISHT) and comparison group of 21 patients with discirculatory encephalopathy at the beginning of the disease and during the treatment. It was determined that the concentration of proinflammatory interleukin was significantly higher in patients of three groups relative to the comparison group, however, in patients with HS and ISHT concentration of IL-6 is higher than in patients with IS. In the dynamics, the level of IL-6 in blood plasma is reduced in patients with IS, HS, ISHT. Also as a result of the study we have found that when the concentration of IL-6 in blood plasma is above 40 pg/ml, there is the risk of hemorrhagic transformation of cerebral infarction.

Key words: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, ischemic stroke with hemorrhagic transformation, interleukin-6.