

# БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ АНЕВРИЗМАТИЧНОГО СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ЛІКВОРІ ХВОРИХ

А.М. НЕТЛЮХ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**\*Conflict of Interest Statement (We declare that we have no conflict of interest).**

\*Заява про конфлікт інтересів (Ми заявляємо, що у нас немає ніякого конфлікту інтересів).

\*Заявление о конфликте интересов (Мы заявляем, что у нас нет никакого конфликта интересов).

**\*No human/animal subjects policy requirements or funding disclosures.**

\*Жодний із об'єктів дослідження (людина/тварина) не підпадає під вимоги політики щодо розкриття інформації фінансування.

\*Ни один из объектов исследования не подпадает под политику раскрытия информации финансирования.

**Мета роботи** — вивчити загальну імунзапальну реакцію організму при ускладненому перебігу субарахноїдального крововиливу і пов'язаних з ним порушень проникності гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) шляхом визначення вмісту інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і нейронспецифічної енолази (НСЕ) в сироватці крові та лікворі хворих.

**Матеріали та методи.** Проведено кількісне визначення ІЛ-6 та НСЕ методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів реактивів «ИФА-БЕСТ» у 71 хворого із аневризматичним субарахноїдальним крововиливом. Залежно від перебігу захворювання хворих розподілили на дві групи — сприятливого і несприятливого перебігу. При сприятливому перебігу оцінка за модифікованою шкалою Ранкіна при виписці становила від 1 до 3 балів, а при несприятливому — від 4 до 6 балів.

**Результати.** При несприятливому перебігу на 4–13-ту добу в сироватці крові виявлено зростання рівня ІЛ-6 до  $(27,0 \pm 9,6)$  пг/мл (контроль —  $(1,9 \pm 0,1)$  пг/мл;  $p = 0,03$ ), НСЕ — до  $(12,3 \pm 2,0)$  нг/мл (контроль —  $(8,2 \pm 1,6)$  нг/мл;  $p < 0,1$ ), що в літературі розглядається як порогова величина ( $12,4$  нг/мл), перевищення якої свідчить про ушкодження ГЕБ. Виявлено статистично значуще збільшення вмісту ІЛ-6 у лікворі до  $(671,0 \pm 67,4)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) (норма —  $10,5$  пг/мл). Відзначено чітку тенденцію до наростання активності НСЕ до  $(21,3 \pm 7,0)$  нг/мл при несприятливому перебігу, що більш ніж вдвічі перевищувало показник при сприятливому перебігу. Встановлено зростання величини співвідношення вмісту в лікворі та сироватці крові в усі терміни до  $24,9$ – $39,6$  для ІЛ-6 (норма —  $0,88$ ) і в період формування ускладнень (4–13-та доба) до  $2,55$  — для НСЕ (норма —  $0,87$ ) унаслідок значного збільшення синтезу зазначених білків інтрацелюлярно і вивільнення їх з ушкоджених нейронів.

**Висновки.** Зміни вмісту маркерів запалення та нейронального ушкодження передують розвиткові ускладнень субарахноїдального крововиливу, відображують їх тяжкість, і можуть бути критерієм прогнозу перебігу захворювання при аневризматичному субарахноїдальному

крововиливі. При несприятливому перебігу одночасно зі збільшенням вмісту ІЛ-6 і НСЕ в лікворі відзначено підвищення їх рівня в плазмі крові, що вказує на пошкодження ГЕБ.

**Ключові слова:** аневризматичний субарахноїдальний крововилив, цитокіни, нейронспецифічна енолаза, гематоенцефалічний бар'єр.

Останніми роками значну увагу в патогенезі церебрального інсульту приділяють патобіохімічним змінам, які відіграють провідну роль у процесах раннього та відтермінованого ушкодження мозкової тканини [2]. Невирішеним залишається питання, чи є інтерлейкін-6 (ІЛ-6) патогенетичним чинником при інфаркті мозку, чи біомаркером запального ушкодження ЦНС або ушкодження будь-якої іншої локалізації [7]. Високоінформативними показниками ішемічного ушкодження нейронів є нейронспецифічні білки, один з яких — нейронспецифічна енолаза (НСЕ) [3]. Встановлення рівня цього білка в сироватці крові та лікворі дає змогу визначити ступінь ушкодження нейронів та порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) [1]. ІЛ-6 та НСЕ — це білки спинномозкової рідини, які синтезуються інтрацелюлярно тканинами головного мозку і мозкових оболонок. За даними Д.В. Близнюк (2010), у хворих з внутрішньомозковими гематомами до операції рівень НСЕ більше ніж у 4,5 рази перевищував аналогічний показник здорових добровольців, що вказує на структурні пошкодження нейронів, спричинені інсульт-гематомою та перифокальною ішемією [1]. Малоймовірним є проникнення ІЛ-6 крізь ГЕБ при субарахноїдальному крововиливі (САК) [6], оскільки не виявлено кореляції між його вмістом у сироватці крові та лікворі.

*Мета роботи* — визначити вміст ІЛ-6 і НСЕ в сироватці крові та лікворі для характеристики загальної імунзапальної реакції організму на розвиток субарахноїдального крововиливу, встановити пов'язані з цим порушення проникності гематоенцефалічного бар'єра.

## Матеріали та методи

У 71 хворого із САК визначено вміст біо-

*Нетлюх Андрій Михайлович*  
кандидат медичних наук  
доцент кафедри невропатології і нейрохірургії  
ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького  
Адреса: 79035, м. Львів, вул. Бучми, 22/32  
Тел. роб.: (032) 224-91-44  
E-mail: romaivanova96@gmail.com

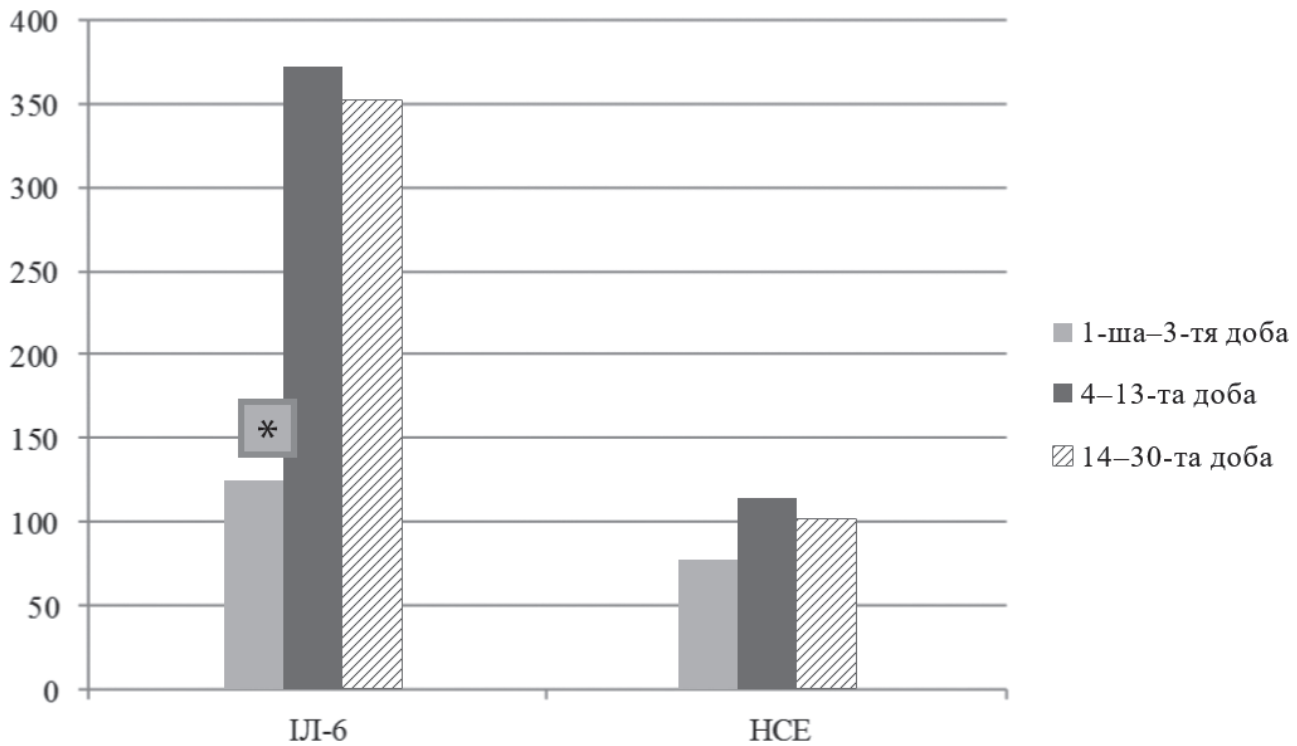
хімічних показників (ІЛ-6, НСЕ) у сироватці крові та лікворі методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів реактивів «ИФА-БЕСТ». Згідно з даними літератури, нормальні значення рівня ІЛ-6 та НСЕ в лікворі становлять 10,5 пг/мл і 5 нг/мл відповідно [4].

Залежно від характеру перебігу захворювання хворих було розподілено на дві групи — зі сприятливим та несприятливим перебігом. При сприятливому перебігу оцінка за модифікованою шкалою Ранкіна (мШР) при виписці становила від 1 до 3 балів, а при несприятливому перебігу — від 4 до 6 балів.

## Результати

У 1-шу–3-тю добу рівень ІЛ-6 у лікворі становив  $(125,0 \pm 61,8)$  пг/мл, НСЕ —  $(7,7 \pm 2,8)$  нг/мл (рис. 1). На 4–13-ту добу вміст ІЛ-6 у лікворі дорівнював у середньому  $(373,2 \pm 41,4)$  пг/мл, достовірно зростаючи порівняно з 1–3-ю добою ( $p < 0,01$ ), а НСЕ —  $(11,4 \pm 2,0)$  нг/мл, залишаючись практично без змін ( $p > 0,5$ ). На 14–30-ту добу рівень ІЛ-6 у лікворі зменшився до  $(352,7 \pm 108,8)$  пг/мл, порівняно з 1–3-ю добою був недостовірно вищим ( $p = 0,1$ ), а порівняно з 4–13-ю добою практично не відрізнявся ( $p > 0,5$ ). Вміст НСЕ на 14–30-ту добу дорівнював  $(10,0 \pm 2,4)$  нг/мл і не відрізнявся від показників в інші терміни обстежень ( $p > 0,5$ ).

Залежно від перебігу захворювання відзначено такі відмінності (рис. 2): при сприятливому перебігу на 4–13-ту добу рівень ІЛ-6 у лікворі становив у середньому  $(348,4 \pm 43,0)$  пг/мл, НСЕ —  $(10,0 \pm 1,6)$  нг/мл, на 14–30-ту добу — відповідно  $(260,4 \pm 105,1)$  пг/мл та  $(7,5 \pm 2,2)$  нг/мл ( $p > 0,5$ ), при несприятливому перебігу на 4–13-ту добу —  $(671,0 \pm 67,4)$  пг/мл (вірогідність відмінності порівняно зі сприятливим перебігом у цей термін —  $p < 0,01$ ) і  $(21,3 \pm 7,0)$  нг/мл ( $p = 0,15$ ), на 14–30-ту добу —  $(496,5 \pm 165,6)$  пг/мл (вірогідність відмінності порівняно зі сприятливим

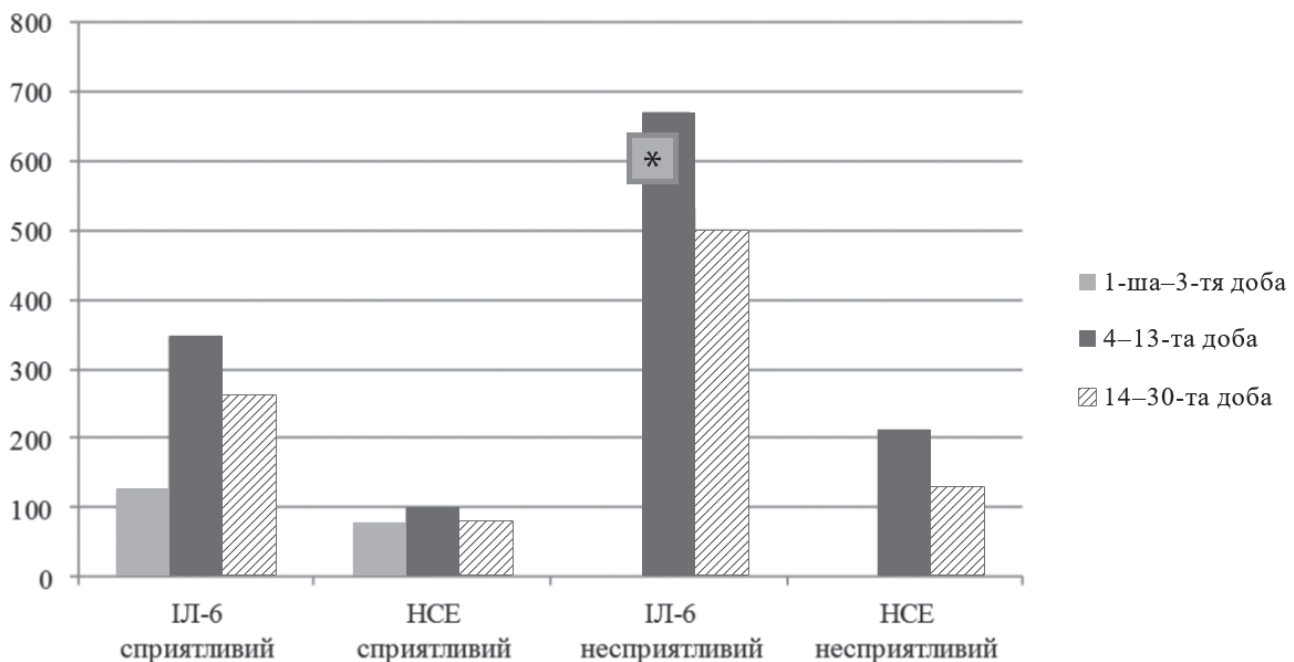


**Рис. 1.** Вміст біомаркерів (ІЛ-6 (нг/мл), НСЕ ( $\cdot 10$ , нг/мл)) у лікворі: \* — відмінність між показниками є статистично значущою ( $p < 0,05$ )

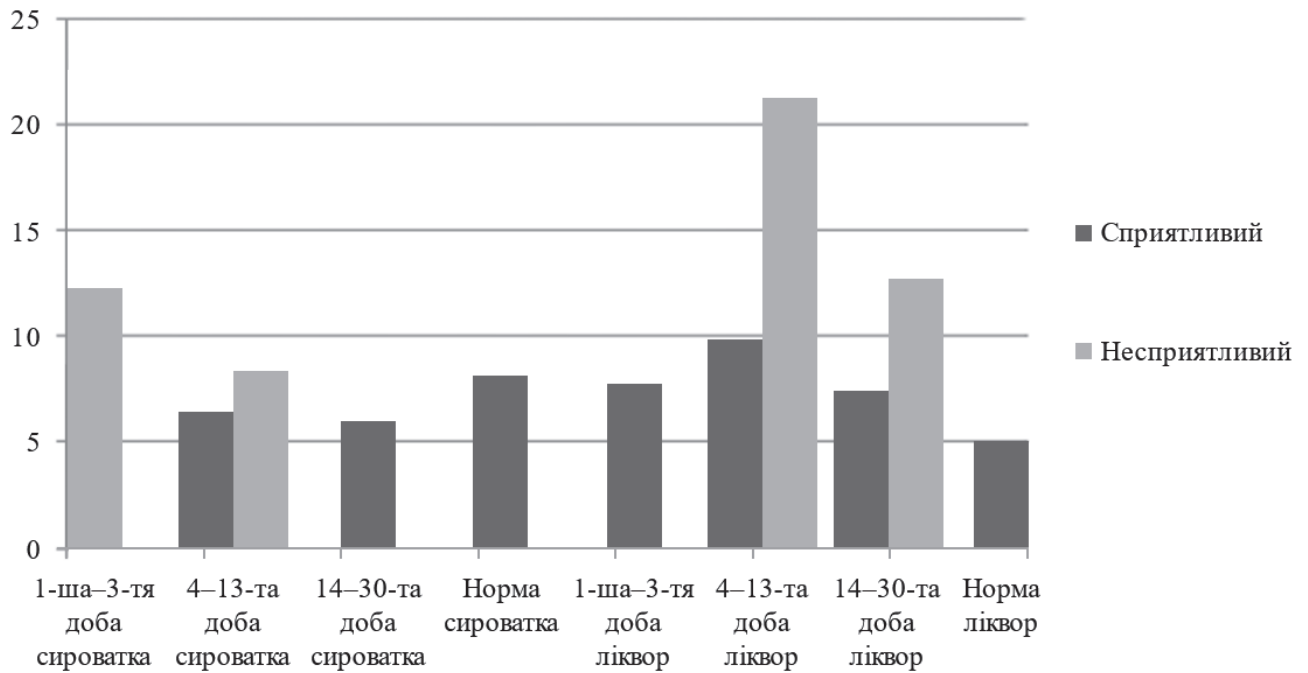
перебігом у цей термін —  $p > 0,3$  порівняно з показником на 4–13-ту добу —  $p > 0,5$ ) та ( $12,7 \pm 3,7$ ) нг/мл ( $p > 0,3$ ).

У 1-шу–3-тю не виявлено відмінностей у вмісті НСЕ в сироватці крові та лікворі. В нормі рівень НСЕ в лікворі становить 5 нг/мл, а величина співвідношення вмісту НСЕ в лікворі до вмісту в плазмі крові (ліквор/плазма) — 0,87

[4]. При сприятливому перебігу в цей термін рівень НСЕ у сироватці крові мало відрізнявся від контрольного показника ( $(8,2 \pm 1,6)$  нг/мл, ( $p > 0,5$ ) —  $(8,7 \pm 1,8)$  нг/мл, тоді як у лікворі він становив  $(7,7 \pm 2,8)$  нг/мл ( $p > 0,5$ ). На 4–13-ту добу при сприятливому перебігу вміст НСЕ в сироватці крові дорівнював  $(6,4 \pm 0,7)$  нг/мл, а в лікворі —  $(10,0 \pm 1,6)$  нг/мл ( $p <$



**Рис. 2.** Вміст біомаркерів (ІЛ-6 (нг/мл), НСЕ ( $\cdot 10$ , нг/мл)) у лікворі залежно від перебігу захворювання: \* — відмінність між показниками є статистично значущою ( $p < 0,05$ )



**Рис. 3.** Рівень нейронспецифічної енолази в крові та лікворі хворих у різні терміни захворювання залежно від перебігу захворювання, нг/мл

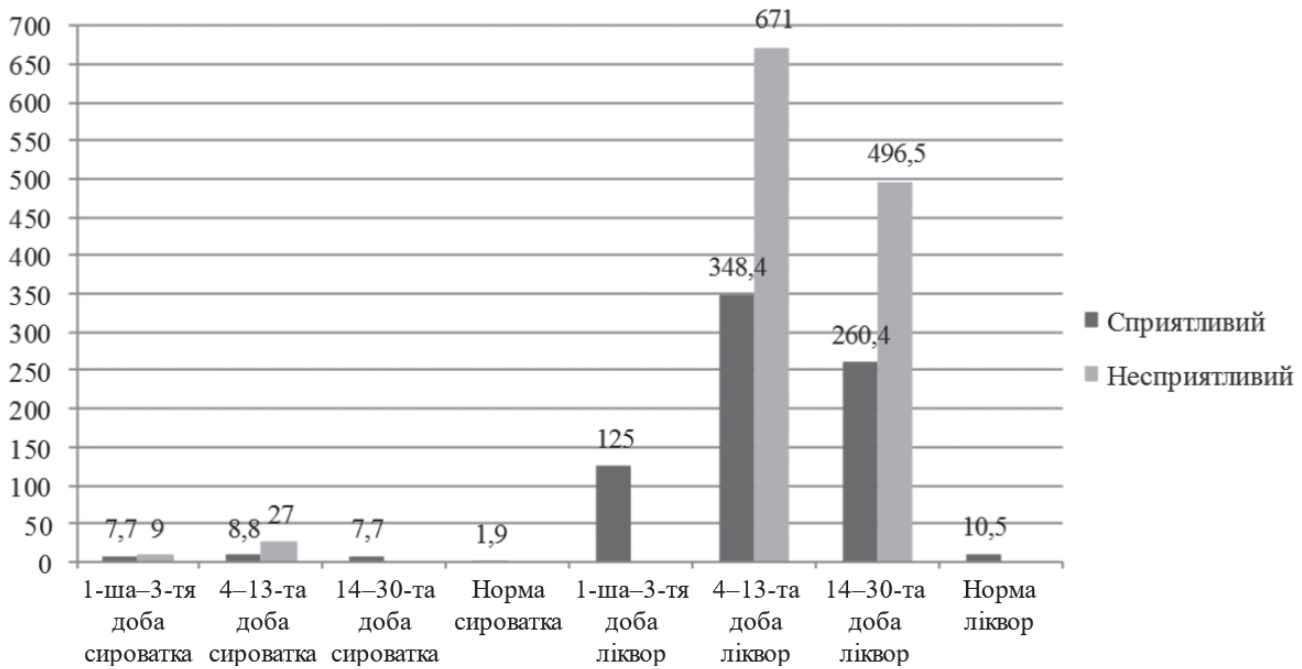
0,05), при несприятливому перебігу — відповідно ( $8,4 \pm 1,9$ ) та ( $21,3 \pm 7,0$ ) нг/мл ( $p = 0,1$ ), тобто був суттєво (в 2,5 разу) вищий. Величина співвідношення ліквор/плазма перевищувала норму (2,55). На 14–30-ту добу рівень НСЕ при сприятливому перебігу в сироватці крові знижувався в середньому до ( $6,0 \pm 0,8$ ) нг/мл, а в лікворі — до ( $7,5 \pm 2,2$ ) нг/мл ( $p > 0,5$ ) (рис. 3).

Виявлено відмінності у рівні ІЛ-6 у сироватці крові та лікворі залежно від перебігу захворювання у 1-шу–3-тю добу. У нормі вміст ІЛ-6 у лікворі становить 10,5 пг/мл, а величина співвідношення ліквор/плазма — 0,88 [4]. При сприятливому перебігу в цей термін рівень ІЛ-6 у сироватці крові був недостовірно ( $p > 0,5$ ) вищим за норму і становив ( $7,7 \pm 2,0$ ) пг/мл (у лікворі — ( $125,0 \pm 61,8$ ) пг/мл), тоді як при несприятливому перебігу — ( $9,0 \pm 2,9$ ) пг/мл. На 4–13-ту добу відзначено статистично значущо ( $p < 0,05$ ) відмінність залежно від перебігу захворювання. При сприятливому перебігу рівень ІЛ-6 у сироватці крові становив у середньому ( $8,8 \pm 1,3$ ) пг/мл і був статистично значущо ( $p < 0,001$ ) підвищеним порівняно з контролем ( $1,9 \pm 0,1$ ) пг/мл, а в лікворі — ( $348,4 \pm 43,0$ ) пг/мл, статистично значущо перевищуючи показник у 1-шу–3-тю добу ( $p < 0,05$ ), тоді як при несприятливому перебігу рівень ІЛ-6 у сироватці був статис-

тично значущо ( $p = 0,03$ ) більшим порівняно з контрольним показником ( $27,0 \pm 9,6$ ) пг/мл та показником за сприятливого перебігу ( $p < 0,05$ ), а в лікворі становив у середньому ( $671,0 \pm 67,4$ ) пг/мл, при сприятливому перебігу — ( $348,4 \pm 43,0$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ). Таким чином, несприятливий перебіг супроводжується достовірним підвищенням рівня ІЛ-6 на 4–13-ту добу порівняно з нормою та 1–3-ю добою як у сироватці крові, так і в лікворі. На 14–30-ту добу при сприятливому перебігу рівень ІЛ-6 у лікворі дорівнював ( $260,4 \pm 105,1$ ) пг/мл, а в сироватці крові — ( $7,7 \pm 2,2$ ) пг/мл, при несприятливому перебігу вміст ІЛ-6 у лікворі залишався недостовірно підвищеним порівняно зі сприятливим перебігом майже вдвічі — ( $496,5 \pm 165,6$ ) пг/мл (рис. 4).

### Обговорення

У наших хворих зміни вмісту НСЕ в лікворі корелювали зі змінами рівня НСЕ в сироватці крові. S. Moritz та співавт. (2010) вважають нижчою прогностичну точність рівня НСЕ в сироватці крові порівняно з вмістом у лікворі [8]. Несприятливий перебіг супроводжувався тенденцією до підвищення рівня НСЕ на 4–13-ту добу порівняно зі сприятливим перебігом, при цьому вміст НСЕ в лікворі був достовірно вищим, ніж у сироватці крові.



**Рис. 4.** Рівень ІЛ-6 у крові та лікворі хворих у різні терміни захворювання залежно від перебігу захворювання, пг/мл

Згідно з даними М.В. Лизогуб (2008) [5], у сироватці крові умовно здорових донорів виявляють НСЕ в концентраціях, які не перевищують 12,4 нг/мл. Якщо вміст НСЕ перевищує 12,4 нг/мл, то при тяжкій черепно-мозковій травмі діагностують порушення проникності ГЕБ. При інсульті в наших хворих на 4–13-ту добу при сприятливому перебігу рівень НСЕ в сироватці крові становив  $(6,4 \pm 0,7)$  нг/мл, а в лікворі —  $(10,0 \pm 1,6)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), а при несприятливому перебігу — відповідно  $(8,4 \pm 1,9)$  та  $(21,3 \pm 7,0)$  нг/мл ( $p = 0,1$ ), тобто був суттєво (в 2,5 разу) вищим. Останнє свідчить про вивільнення ферменту з нейронів унаслідок їх пошкодження і є виявом ускладненого перебігу, оскільки при САК первинне ушкодження нервових клітин є мінімальним, що підтверджує суттєво нижчий рівень НСЕ в лікворі у 1-шу–3-тю добу —  $(7,7 \pm 2,8)$  нг/мл (у сироватці крові —  $(10,0 \pm 1,4)$  пг/мл;  $p > 0,5$ ). Щодо пошкодження ГЕБ, то вже у 1-шу–3-тю добу спостерігали підвищення НСЕ в сироватці крові при несприятливому перебігу до  $(12,3 \pm 2,0)$  нг/мл ( $p < 0,1$  порівняно з контролем  $(8,2 \pm 1,6)$  нг/мл), що в літературі розглядається як порогова величина, яка свідчить про пошкодження ГЕБ [5].

Таким чином, при САК зростає вміст ІЛ-6 та НСЕ як у сироватці крові, так і в лікворі, особливо при несприятливому перебігу. При

сприятливому перебігу у 1-шу–3-тю добу величина співвідношення ліквор/плазма для ІЛ-6 становило 16,2 (норма — 0,88), а на 4–13-ту добу — 39,6, тоді як при несприятливому перебігу — 24,9. Критичне зростання рівня ІЛ-6 у лікворі (більш ніж у 100 разів) пояснюється його продукцією безпосередньо в межах ЦНС і безпосереднім потраплянням у ліквор [4]. Несприятливий перебіг супроводжується достовірним підвищенням рівня ІЛ-6 на 4–13-ту добу порівняно з контролем, нормою та 1–3-ю добою як у сироватці крові, так і в лікворі. При цьому величина співвідношення ліквор/плазма для ІЛ-6 була збільшеною в десятки разів у всі терміни обстеження, а для НСЕ — в період формування ускладнень (4–13-та доба) внаслідок значного збільшення синтезу і вивільнення зазначених білків інтратекально з ушкоджених нейронів. При несприятливому перебігу відзначено, що одночасно зі збільшенням вмісту ІЛ-6 і НСЕ в лікворі підвищується їх рівень у плазмі крові, що свідчить про пошкодження ГЕБ і для ІЛ-6 виявляється у відносному зниженні величини співвідношення ліквор/плазма: на 4–13-ту добу — 24,9 проти 39,6. На 14–30-ту добу при сприятливому перебігу величина співвідношення ліквор/плазма для ІЛ-6 дорівнювала 33,8, що свідчить про тенденцію до відновлення цілісності ГЕБ у підгострий період.

## Висновки

1. Зміни вмісту маркерів запалення і нейронального ушкодження передують розвиткові ускладнень субарахноїдального крововиливу та відображують їх тяжкість.

2. У період формування ускладнень (4–13-та доба) відзначено статистично значуще зростання рівня ІЛ-6 у лікворі порівняно з 1–3-ю добою, в пізніші терміни — тенденцію до зниження. При несприятливому перебігу в цей термін зафіксовано статистично значущо вищий рівень ІЛ-6, ніж при сприятливому перебігові.

3. Рівень нейронспецифічної енолази недостовірно підвищується на 4–13-ту добу. При несприятливому перебігу спостерігається чітка тенденція до наростання активності

нейронспецифічної енолази більш ніж удвічі порівняно зі сприятливим перебігом. На 14–30-ту добу відзначено тенденцію до зниження рівня нейронспецифічної енолази в лікворі.

4. При несприятливому перебігу одночасно зі збільшенням вмісту ІЛ-6 і нейронспецифічної енолази в лікворі відзначено підвищення їх вмісту в плазмі крові, що вказує на пошкодження гематоенцефалічного бар'єра. Це виявляється у відносному зниженні величини співвідношення ліквор/плазма для ІЛ-6 на 4–13-ту добу — 24,9 проти 39,6.

5. Величина співвідношення ліквор/плазма зростає для нейронспецифічної енолази в період формування ускладнень (4–13-та доба) внаслідок значного збільшення синтезу і вивільнення цього білка інтратекально з ушкоджених нейронів.

## Список літератури

1. Динаміка вмісту нейронспецифічної енолази — маркера пошкодження головного мозку при анестезіологічному забезпеченні інтракраніальних оперативних втручань / Д.В. Близнюк, І.І. Тітов, О.В. Волошинський, І.В. Вінтоняк // *Chem. Biol.* — 2010. — Т. 6, № 2. — С. 74–76.
2. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
3. Карякина Г.М. Нейронспецифическая энолаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах / Г.М. Карякина, М.А. Хинко // *Неврол. вестн.* — 2007. — № 1. — С. 41–44.
4. Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство. В 2 т. / Под ред. В.В. Долгова. — ГЭОТАР-Медиа, 2012 г. — 928 с. Спинномозговая жидкость / анализ ликвора / цереброспинальная жидкость (расширенный). Режим доступа: [http://kingmed.info/norms\\_21/Spinnomozgovaya\\_jidkost\\_analiz\\_likvora\\_tserebrospinalnaya\\_jidkost\\_rasshirenniy](http://kingmed.info/norms_21/Spinnomozgovaya_jidkost_analiz_likvora_tserebrospinalnaya_jidkost_rasshirenniy)
5. Лизогуб М.В. Клініко-імунохімічна оцінка ефекту «захисту мозку» при тяжкій черепно-мозковій травмі: Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 — анестезіологія та інтенсивна терапія / Донец. нац. мед. ун-т. — Донецьк, 2008.
6. MacDonald R. Cerebral Vasospasm: Advances in Research and Treatment: Thieme / R. MacDonald. — 2005. — 333 p.
7. Peakplasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome BMC / C.J. Smith, C.A. Emsley Hedley, C.M. Gavin [et al.] // *Neurol.* 2004; 4: 2. doi: 10.1186/1471-2377-4-2.
8. The prognostic value of NSE and S100b from serum and cerebrospinal fluid in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage / S. Moritz, J. Warnat, S. Bele [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* — 2010. — Vol. 22(1). — P. 21–31.

# БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКОГО СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ЛИКВОРЕ БОЛЬНЫХ

А.М. НЕТЛЮХ

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

**Цель работы** — изучить общую иммуновоспалительную реакцию организма при осложненном течении субарахноидального кровоизлияния и связанные с этим нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) путем определения содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6) и нейронспецифической энолазы (НСЭ) в сыворотке крови и ликворе больных.

**Материалы и методы.** Проведено количественное определение ИЛ-6 и НСЭ методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «ИФА-БЕСТ» у 71 больного с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием. В зависимости от течения заболевания больных распределили на две группы — благоприятного и неблагоприятного течения. При благоприятном течении оценка по модифицированной шкале Ранкина при выписке составляла от 1 до 3 баллов, а при неблагоприятном — от 4 до 6 баллов.

**Результаты.** При неблагоприятном течении на 4–13-е сутки в сыворотке крови выявлено повышение уровня ИЛ-6 до  $(27,0 \pm 9,6)$  пг/мл (контроль —  $(1,9 \pm 0,1)$  пг/мл;  $p = 0,03$ ), НСЭ — до  $(12,3 \pm 2,0)$  нг/мл (контроль —  $(8,2 \pm 1,6)$  нг/мл;  $p < 0,1$ ), что в литературе рассматривается как пороговая величина ( $12,4$  нг/мл), превышение которой свидетельствует о повреждении ГЭБ. Установлено достоверное повышение уровня ИЛ-6 в ликворе до  $(671,0 \pm 67,4)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) (норма —  $10,5$  пг/мл). Отмечена четкая тенденция к нарастанию активности НСЭ при неблагоприятном течении до  $(21,3 \pm 7,0)$  нг/мл, что более чем вдвое превышало показатель при благоприятном течении. Установлено повышение величины соотношения содержания в ликворе и сыворотке крови во все сроки до  $24,9$ – $39,6$  для ИЛ-6 (норма —  $0,88$ ) и в период формирования осложнений (4–13-е сутки) до  $2,55$  — для НСЭ (норма —  $0,87$ ) за счет значительного увеличения синтеза данных белков интракельно и высвобождения их из поврежденных нейронов.

**Выводы.** Изменения содержания маркеров воспаления и нейронального повреждения предшествуют развитию осложнений субарахноидального кровоизлияния, отображают их тяжесть и могут служить критерием прогноза течения заболевания при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии. При неблагоприятном исходе одновременно с повышением уровня ИЛ-6 и НСЭ в ликворе отмечено увеличение их содержания в плазме крови, что указывает на повреждение ГЭБ.

**Ключевые слова:** аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние, цитокины, нейронспецифическая энолаза, гематоэнцефалический барьер.

## BIOCHEMICAL MARKERS OF THE COMPLICATED COURSE OF ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE IN PATIENTS' BLOOD SERUM AND CEREBROSPINAL FLUID

A.M. NETLYUKH

Danylo Halitsky Lviv National Medical University

**Objective** — to study the general immune and inflammatory response on regards of complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and constrained violations of permeability of the blood-brain barrier by determination of interleukine-6 (IL-6) and neuron specific enolase (NSE) in the blood serum and in the cerebrospinal fluid (CSF) of the patients.

**Materials and methods.** Quantitative determination of IL-6 and NSE is conducted by the immunosorbent assay in 71 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Depending on the outcome patients were divided into two groups: favourable and unfavorable cases. At favourable outcome the modified Rankin score on dismissal consisted from 1 to 3 points, and for patients with unfavorable outcome it was from 4 to 6 points.

**Results.** At unfavorable group of patients on 4–13th day the increase of IL-6 was noted in the bloodserum up to  $(27.0 \pm 9.6)$  pg/ml (control value —  $(1.9 \pm 0.1)$  pg/ml,  $p = 0.03$ ) as well as NSE increase up to  $(12.3 \pm 2.0)$  ng/ml ( $p < 0.1$ , control value —  $(8.2 \pm 1.6)$  ng/ml). That in the literature is discussed as a threshold value equal to 12.4 ng/ml, exceeding of that testifies the breakage of blood-brain barrier. The reliable increase of IL-6 level in CSF is marked up to  $(671.0 \pm 67.4)$  pg/ml ( $p < 0.01$ ) in compare with normal 10.5 pg/ml. There is also a clear tendency to rise of NSE activity to  $(21.3 \pm 7.0)$  ng/ml, more than twice higher by comparison to those with favourable outcome. The increase of CSF/blood serum ratio is marked for IL-6 in all terms after haemorrhage up to 24.9–39.6 (norm — 0.88), and in the period of complications development (4–13th day) it is noted for NSE up to 2.55 (norm — 0.87), obviously due to the considerable activation of synthesis of peptides intrathecally and its' freeing out of damaged neurons.

**Conclusions.** Changes of levels of inflammatory and neuronal damage biomarkers pass ahead the development of complications of subarachnoid hemorrhage and represent their severity. It can serve as a criterion of prognosis of outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. At group of unfavorable outcome the increase of content of IL-6 and NSE in CSF is followed by significant rise of their content in blood serum, that specifies on the damage of blood-brain barrier.

**Key words:** aneurysmal subarachnoid hemorrhage, cytokines, neuron specific enolase, blood-brain barrier.