

Взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии

Быкова А.Ю.¹, Кулеш А.А.², Кайлева Н.А.¹, Куклина Е.М.³, Шестаков В.В.²

¹ *Городская клиническая больница (ГКБ) № 4
Россия, 614000, г. Пермь, ул. Ким, 2*

² *Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера (ПГМУ)
Россия, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26*

³ *Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского
центра Уральского отделения Российской академии наук (ИЭГМ УРО РАН)
Россия, 614000, г. Пермь, ул. Голева, 13*

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 28 пациентов в возрасте от 47 до 87 (64 ± 13) лет, в том числе 21 мужчина и 7 женщин. У всех пациентов в остром периоде ишемического инсульта, 14 из которых проводилась внутривенная тромболитическая терапия, оценена концентрация интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 при поступлении, на 3-и и 10-е сут заболевания.

Результаты. Концентрация интерлейкина-1 β и интерлейкина-6 снижается в течение острейшего периода инсульта. Концентрация интерлейкина-10 остается неизменной на протяжении первых 10 сут с момента развития мозговой катастрофы. При проведении тромболитической терапии отмечается более значимое снижение концентрации интерлейкина-1 β в острейшем периоде инсульта, тогда как у пациентов без реперфузии наблюдается снижение концентрации интерлейкина-6 с 1-го по 10-е сут заболевания. Концентрация цитокинов ассоциирована с возрастом, параметрами липидного спектра, выраженностью каротидного атеросклероза, гипертрофией миокарда и насосной функцией сердца. Лишь в подгруппе тромболитической терапии зафиксированы корреляции концентрации цитокинов с величиной систолического артериального давления при поступлении, концентрацией гемоглобина, общего холестерина и липопротеинов высокой плотности, гематокритом, степенью стенозирования контралатеральной сонной артерии, фракцией выброса сердца и количеством антигипертензивных препаратов, назначенных в стационаре. Концентрация интерлейкина-6 на 10-е сут связана с тяжестью инсульта при поступлении в стационар, а уровень интерлейкина-10 на 3-и сут заболевания – с мобильностью пациентов при выписке.

Выводы. В острейшем периоде инсульта происходит снижение провоспалительной активности сыворотки крови, более выраженное у пациентов, которым проведен системный тромболитический. Концентрация интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 ассоциирована с широким спектром параметров, характеризующих сердечно-сосудистый и функциональный статус, причем паттерн данных ассоциаций отличается в зависимости от стратегии реперфузионной терапии.

Ключевые слова: инсульт, тромболитический, цитокины, нейровоспаление, прогноз.

✉ *Кулеш Алексей Александрович, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com.*

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (протокол № 46 от 11.02.2017).

Для цитирования: Быкова А.Ю., Кулеш А.А., Кайлева Н.А., Куклина Е.М., Шестаков В.В. Взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 16–25. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-16-25>.

УДК 616.831-005.1/.4-036.11-085.273.55:612.015.348
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-16-25>

Interrelation of the dynamics of serum concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 with clinical data in acute ischemic stroke and the strategy of reperfusion therapy

Bykova A.Yu.¹, Kulesh A.A.², Kayleva N.A.¹, Kuklina E.M.³, Shestakov V.V.²

¹ Perm City Hospital № 4
2, Kim Str., Perm, 614000, Russian Federation

² Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (PSMU)
26, Petropavlovskaya Str., Perm, 614990, Russian Federation

³ Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Russian Academy of Sciences
13, Goleva Str., Perm, 614081, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the relationship between the dynamics of serum concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 with clinical data in the acute period of ischemic stroke, and the strategy of reperfusion therapy.

Materials and methods. In 28 patients with acute ischemic stroke, half of whom underwent intravenous thrombolysis, the concentration of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 was assessed at admission, on the 3rd and 10th day of the disease.

Results. The concentration of interleukin-1 β and interleukin-6 decreases during the acute period of stroke. The concentration of interleukin-10 remains unchanged for the first 10 days since the development of stroke. When thrombolysis is performed, there is a more significant decrease in interleukin-1 β concentration in the hyperacute period of stroke, whereas in patients without reperfusion there is a decrease in interleukin-6 concentration from 1 to 10 days. The concentration of cytokines is associated with age, lipid spectrum, severity of carotid atherosclerosis, myocardial hypertrophy and injection fraction of the heart. Only in the subgroup of thrombolysis, correlations of cytokine concentrations with systolic blood pressure at admission, hemoglobin concentration, total cholesterol and high-density lipoproteins, hematocrit, degree of stenosis of the contralateral carotid artery, injection fraction and the number of antihypertensive drugs prescribed in the hospital were recorded. The concentration of interleukin-6 at day 10 is associated with the severity of stroke at admission, and the level of IL-10 on day 3 of the disease, with the mobility of patients at discharge.

Conclusions. In the hyperacute period of stroke, there is a decrease in the pro-inflammatory activity of blood serum, more pronounced in patients undergoing systemic thrombolysis. Concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 are associated with a wide range of parameters characterizing the

cardiovascular and functional status, and the pattern of these associations differs depending on the reperfusion therapy strategy.

Key words: stroke, thrombolysis, cytokines, neuroinflammation, prognosis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. Study participants signed informed consent. The study was approved by the local ethics committee of Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (protocol No. 46 dated 11.02.2017).

For citation: Bykova A.Yu., Kulesh A.A., Kayleva N.A., Kuklina E.M., Shestakov V.V. Interrelation of the dynamics of serum concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 with clinical data in acute ischemic stroke and the strategy of reperfusion therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 16–25. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-16-25>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, воспалительные механизмы являются наиболее перспективной мишенью в терапии инсульта [1]. Незамедлительно после мозговой катастрофы на периферии происходит системная активация иммунной системы с повышением уровня интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли (ФНО) α [2]. Развитие системного воспаления ассоциировано с худшим клиническим прогнозом [3]. Динамика экспрессии и роль отдельных цитокинов достаточно изучены в экспериментальных моделях церебральной ишемии. Выявлено, что ИЛ-1 β имеет двухфазный паттерн экспрессии с первым пиком в фазу ранней реперфузии, вторым – через 6–24 ч [4] и индуцирует апоптоз [5]. Подавление активности данного цитокина уменьшает размер инфаркта мозга на 38% [6]. Пик секреции ИЛ-6 приходится на период 6–18 ч после инфаркта мозга [4], и его сывороточная концентрация рассматривается в качестве одного из системных биомаркеров инсульта. Она связана с неврологическим статусом через 15 сут, функциональным исходом через 3 мес и развитием инфекционных осложнений [7]. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 подавляет негативные эффекты провоспалительных медиаторов, снижая восприимчивость нейронов к эксайтотоксичности [7], его максимальная концентрация наблюдается в первые 24 ч инсульта [8]. Концентрация ИЛ-10 ассоциирована с развитием инфекционных осложнений и негативно связана с результатом шкалы Ренкина через 3 мес [7].

В целом взаимосвязь экспрессии рассмотренных пациентов с клинической картиной ишеми-

ческого инсульта остается малоизученной. В наших предыдущих исследованиях показано, что при оценке концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α и ИЛ-10 в период 4–21-е сут от начала ишемического инсульта определяется более высокое содержание ИЛ-10 в сыворотке по сравнению с контрольной группой. При этом наблюдается сильная корреляционная связь между сывороточной и ликворной концентрацией указанных цитокинов [9].

Целью настоящей работы явилось изучение взаимосвязи динамики сывороточных концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 28 пациентов в возрасте от 47 до 87 (64 ± 13) лет, из которых 21 мужчина и 7 женщин. Исследование проводилось на базе неврологического отделения для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4» г. Перми. Критериями включения в исследование явились острый период ишемического инсульта и нейровизуализационное подтверждение наличия острой церебральной ишемии. При проведении внутривенного тромболитического и достижения успешной реканализации (инфаркт мозга не сформировался) острое нарушение мозгового кровообращения подтверждалось при помощи КТ-перфузии. В исследование не включались пациенты с инфекционно-воспалительными осложнениями инсульта,

декомпенсацией соматических заболеваний, деменцией и летальным исходом.

Пациентам проводилось комплексное клиническое и инструментально-лабораторное обследование, предусмотренное стандартом оказания медицинской помощи при инфаркте мозга. Тяжесть инсульта оценивалась при помощи шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Функциональный статус при выписке определялся при помощи индекса мобильности Ривермид (ИМР) и модифицированной шкалы Ренкина (МРШ).

Пациентам проводился забор венозной крови при поступлении, на 3-и и 10-е сут от начала заболевания. В сыворотке крови определялась концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем (компания «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Сравнение с контрольными показателями в рамках данной статьи не проводилось, но представлено в наших предыдущих публикациях [10].

Всем пациентам при поступлении проведено исследование головного мозга, включающее бесконтрастную компьютерную томографию (КТ). Пациентам, которым проведена внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ), дополнительно выполнялась оценка параметров КТ-перфузии с целью идентификации размера и характера зоны ишемических изменений головного мозга, а также контрольная КТ через 24 ч после поступления. КТ проводили на аппарате GE Optima CT660 (GE Healthcare, США; 128 срезов) в режиме спирального сканирования. Магнитно-резонансная томография (МРТ) проведена 20 пациентам на 5–10-е сут инсульта на аппарате Brivo MR 355 (GE Healthcare, США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Алгоритм сканирования включал в себя импульсные последовательности T2, T1, FLAIR и диффузионно-взвешенные изображения. Оценка параметров КТ-перфузии осуществлялась по стандартному алгоритму [11].

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25}-Q_{75})$. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна – Уитни, связанных групп – при помощи критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ изученных показателей проводился с использованием непараметрического метода Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Клиническая характеристика группы Clinical characteristics of the group	
Показатель Parameter	Количество, абс. (%) Quantity, abs. (%)
Курение Smoking	11 (39)
Гипертоническая болезнь Hypertonic disease	25 (89)
Ишемическая болезнь сердца Cardiac ischemia	10 (36)
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	4 (14)
Сахарный диабет 2-го типа Diabetes	9 (32)
Ожирение Obesity	14 (50)
Прием антигипертензивных препаратов до поступления Intake of antihypertensive drugs before admission	11 (39)
Шкала Ренкина более 1 балла до поступления Rankine scale more than 1 point before admission	5 (18)
Повторный инсульт Recurrent stroke	9 (32)
Внутривенный тромболитизис Intravenous thrombolysis	14 (50)
Геморрагическая трансформация 1–2 типа Hemorrhagic transformation of type 1–2	0 (0)
Геморрагическая трансформация 3–4 типа Hemorrhagic transformation of type 3–4	1 (3,6)
Атеротромботический инсульт Atherothrombotic stroke	10 (36)
Кардиоэмболический инсульт Cardioembolic Stroke	4 (14)
Лакунарный инсульт Lacunar stroke	5 (18)
Неизвестная этиология инсульта Unknown etiology of stroke	9 (32)
Шкала Ренкина (0–1 балл) Rankine Scale (0–1 points)	13 (46)

Как представлено в табл. 1, в обследованной группе пациентов широко представлены основные сердечно-сосудистые факторы риска, в первую очередь, гипертоническая болезнь. Каждый третий пациент страдал сахарным диабетом 2-го типа, у половины больных выявлено ожирение.

Таблица 2
Table 2

Основные количественные индикаторы, характеризующие инсульт The main quantitative indicators characterizing the stroke	
Показатель Parameter	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)
Время от развития инсульта до поступления, ч The time from the development of a stroke to admission, h	3 (2-12,5)
NIHSS при поступлении, баллы NIHSS at admission, points	7 (5-10)
NIHSS при выписке, баллы NIHSS at discharge, points	2 (1,5-4,5)
Индекс мобильности Ривермид при выписке Rivermead Mobility Index at discharge	12,5 (7-14,5)
Длительность лечения, сут Duration of treatment, days	12,5 (11-14,5)

Примечание. NIHSS – шкала инсульта Национального института здоровья.

Note. NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale.

У 14% обследованных выявлена мерцательная аритмия. Профилактика сосудистых событий до поступления в стационар у подавляющего большинства обследованных не проводилась. Почти каждый пятый больной уже имел ограничение жизнедеятельности по МШР до поступления в стационар. Треть пациентов ранее перенесли ишемический инсульт. При поступлении в отделение большинство пациентов характеризовались умеренным неврологическим дефицитом и гипертензией. Внутривенная ТЛТ выполнена 14 пациентам. Атеротромбоз явился основным патогенетическим механизмом развития инсульта. Доля пациентов с кардиоэмболическим инсультом оказалась достаточно мала. У трети пациентов этиология инсульта осталась неизвестной вопреки проведенному обследованию. В целом представленная группа пациентов характеризовалась хорошими показателями функционального исхода при выписке, почти половина из них имели минимальную степень зависимости от окружающих или были полностью независимы (табл. 2).

Динамика сывороточных концентраций цитокинов отражена на рис. 1.

Выявлено снижение сывороточной концентрации ИЛ-1β и ИЛ-6 к 3-м сут после начала развития заболевания (2,0 (1,4-4,1) vs 1,5 (1,2-2,1), $p = 0,012$; 7,5 (4,5-11,3) vs 4,9 (4,6-5,6), $p = 0,018$).

Далее проанализирована динамика сывороточных концентраций цитокинов у пациентов, которым проведена ТЛТ, и больных, пролеченных без реперфузионной терапии.

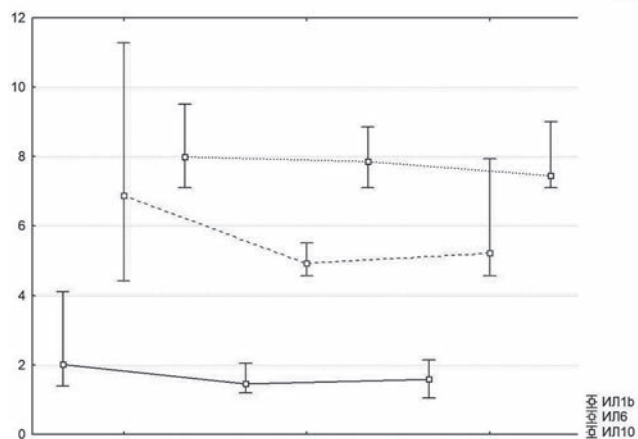


Рис. 1. Динамика сывороточной концентрации цитокинов: по оси абсцисс – срок развития инсульта, сут; оси ординат – концентрация цитокина, пг/мг

Fig. 1. Dynamic of serum cytokines concentration: on the x-axis – the period of development of stroke, in days; on the ordinate axis – cytokine concentration, in pg/mg

В группе пациентов, которым проведена ТЛТ, наблюдалось снижение сывороточной концентрации ИЛ-1β к 3-м сут после начала развития заболевания (2,0 (1,4-3,3) vs 1,4 (1,1-1,7), $p = 0,046$), тогда как у пациентов без ТЛТ данная тенденция оказалась статистически незначимой. В группе пациентов без ТЛТ отмечено снижение уровня ИЛ-6 к 10-м сут по сравнению с моментом поступления в стационар (6,5 (4,5-12,3) vs 4,8 (4,5-6,0), $p = 0,042$). Значимого изменения концентрации ИЛ-10 ни в одной из групп не выявлено (рис. 2, 3).

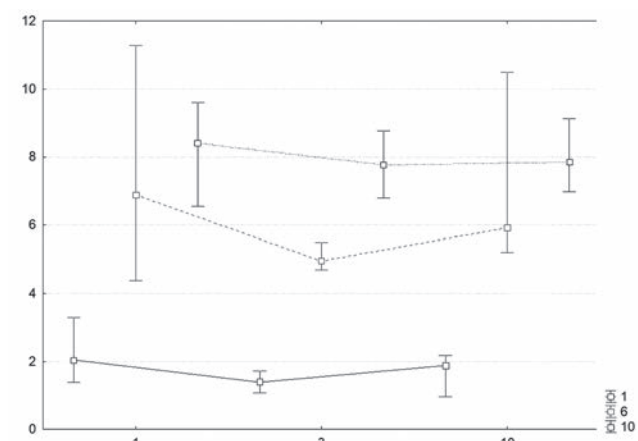


Рис. 2. Динамика сывороточной концентрации цитокинов в подгруппе пациентов, которым проводилась внутривенная тромболитическая терапия: по оси абсцисс – срок развития инсульта, сут; оси ординат – концентрация цитокина, пг/мг

Fig. 2. Dynamics of serum cytokine concentrations in a subgroup of patients who underwent intravenous thrombolytic therapy: along the abscissa axis – the period of development of stroke, in days; on the ordinate axis – cytokine concentration, in pg/mg

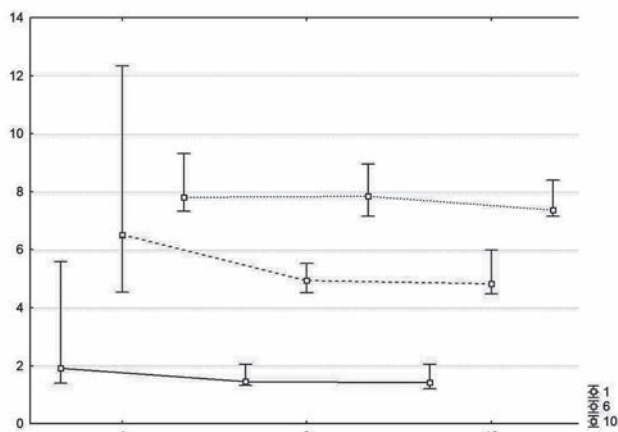


Рис. 3. Динамика сывороточной концентрации цитокинов в подгруппе пациентов, которым не проводилась внутривенная тромболитическая терапия: по оси абсцисс – срок развития инсульта, сут; оси ординат – концентрация цитокина, пг/мг

Fig. 3. Dynamics of serum cytokine concentrations in a subgroup of patients who did not receive intravenous thrombolytic therapy: along the abscissa axis, the period of stroke development, in days; on the ordinate axis – cytokine concentration, in pg/mg

Получен ряд примечательных корреляций концентрации цитокинов с клинико-инструментальными данными. Обращает внимание отрицательная корреляция между уровнем липопротеинов высокой плотности, концентрацией ИЛ-6 при поступлении ($r = -0,57$; $p = 0,001$), ИЛ-10 при поступлении, на 3-и и 10-е сут ($r = -0,47$; $p = 0,011$; $r = -0,51$; $p = 0,010$; $r = -0,52$; $p = 0,010$). Примечательно, что концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β на 3-и сут и ИЛ-6 при поступлении связана только со степенью стеноза ипсилатерального очага инфаркта сонной артерии ($r = -0,40$; $p = 0,035$; $r = 0,40$; $p = 0,038$), тогда как концентрация ИЛ-10 при поступлении и на 3-и сут инсульта – с выраженностью стеноза контралатеральной сонной артерии ($r = 0,50$; $p = 0,008$; $r = 0,48$; $p = 0,011$). Более высокая концентрация ИЛ-6 на 3-и сут инсульта ассоциирована с низкой фракцией выброса сердца ($r = -0,39$; $p = 0,041$).

Пациенты, у которых при первичной КТ головного мозга определялся острый инфаркт, характеризовались более низкой концентрацией ИЛ-10 на 3-и сут ($p = 0,005$) и 10-е сут ($p = 0,033$) инсульта. Пациенты, у которых очаг ишемии определялся только по данным КТ-перфузионного исследования, характеризовались более высокой концентрацией ИЛ-6 на 3-и сут инсульта ($p = 0,043$). Взаимосвязи концентрации цитокинов с размером сформировавшегося инфаркта не выявлено. Концентрация цитокинов не зависела

от времени, прошедшего с момента развития инсульта до поступления в стационар.

Ассоциации между концентрацией цитокинов и лабораторно-инструментальными данными отличались у пациентов, которым была проведена ТЛТ, и лиц без тромболитической терапии. Так, взаимосвязь между уровнем систолического артериального давления при поступлении и концентрацией ИЛ-1 β на 10-е сут наблюдалась только в подгруппе ТЛТ ($r = -0,60$; $p = 0,023$). Лишь в данной подгруппе концентрация ИЛ-1 β при поступлении коррелировала с уровнем гемоглобина ($r = 0,74$; $p = 0,002$) и гематокрита ($r = 0,74$; $p = 0,002$). Концентрация креатинина ассоциирована с уровнем ИЛ-6 при поступлении только в подгруппе пациентов без тромболитической терапии ($r = 0,54$; $p = 0,044$). Обращает внимание, что в подгруппе ТЛТ концентрация цитокинов была связана с уровнем общего холестерина (ИЛ-10 на 3-и сут – $r = -0,59$; $p = 0,032$ и ИЛ-10 на 10-е сут – $r = -0,54$; $p = 0,048$) и, особенно, липопротеинов высокой плотности (ИЛ-6 на 1-е сут – $r = -0,74$; $p = 0,002$; ИЛ-6 на 3-и сут – $r = -0,58$; $p = 0,031$; ИЛ-10 на 3-и сут – $r = -0,56$; $p = 0,039$ и ИЛ-10 на 10-е сут – $r = -0,80$; $p = 0,001$). В подгруппе без тромболитической терапии концентрация ИЛ-10 связана с уровнем триглицеридов (ИЛ-10 на 3-и сут – $r = 0,56$; $p = 0,037$ и ИЛ-10 на 10-е сут – $r = 0,64$; $p = 0,013$) и липопротеинов очень низкой плотности (ИЛ-10 на 3-и сут – $r = 0,54$; $p = 0,047$ и ИЛ-10 на 10-е сут – $r = 0,64$; $p = 0,014$). Следует отметить, что большинство ассоциаций с липидными фракциями отмечалось именно у ИЛ-10.

Концентрация С-реактивного протеина коррелировала с уровнем ИЛ-6 на 10-е сут инсульта ($r = 0,62$; $p = 0,040$) и уровнем ИЛ-10 при поступлении ($r = 0,68$; $p = 0,020$) только в подгруппе без тромболитической терапии. В подгруппе ТЛТ доля (%) контралатерального каротидного стеноза ассоциирована с концентрацией ИЛ-10 во всех точках измерения ($r = 0,70$; $p = 0,012$; $r = 0,67$; $p = 0,012$; $r = 0,56$; $p = 0,044$). Такие параметры эхокардиографии, как конечный систолический и диастолический размер и толщина задней стенки левого желудочка, связаны с концентрацией ИЛ-1 β и ИЛ-10 только в подгруппе без ТЛТ, тогда как фракция выброса сердца ассоциирована с концентрацией ИЛ-10 на 10-е сут только у пациентов с тромболитической терапией ($r = -0,55$; $p = 0,042$). Взаимосвязь концентрации ИЛ-6 на 3-и сут развития инсульта с количеством назначенных в стационаре препаратов для коррекции артериального давления зафиксирована только в подгруппе тромболитической терапии ($r = 0,73$; $p = 0,003$).

Выявлены немногочисленные ассоциации концентрации цитокинов с клиническими показателями. Концентрация ИЛ-6 на 10-е сут заболевания связана с результатом шкалы NIHSS при поступлении в стационар ($r = 0,55$; $p = 0,002$). Уровень ИЛ-10 на 3-и сут инсульта ассоциирован с ИМР при выписке ($r = -0,39$; $p = 0,038$).

Концентрация ИЛ-6 на 3-и сут заболевания коррелировала с результатом шкалы MoCA при выписке ($r = -0,39$; $p = 0,038$). В подгруппе тромбозиса концентрация ИЛ-6 на 3-и сут также связана с выраженностью неврологического дефицита при поступлении в стационар ($r = 0,60$; $p = 0,022$). Также в данной подгруппе концентрация ИЛ-10 при поступлении ассоциирована с функцией кисти по шкале Френчай при выписке ($r = -0,53$; $p = 0,048$). Лишь в подгруппе ТЛТ концентрация ИЛ-10 на 3-и и 10-е сут связана с длительностью стационарного лечения ($r = 0,644$; $p = 0,013$; $r = 0,75$; $p = 0,002$). Ассоциаций концентрации цитокинов с клиническими параметрами в подгруппе без тромбозиса не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании впервые изучена динамика сывороточных концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии, а также оценены ассоциации уровня цитокинов с лабораторно-инструментальными и клиническими данными.

Зафиксировано снижение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в течение острейшего периода инсульта. Концентрация ИЛ-10 оставалась неизменной на протяжении первых 10 сут с момента развития мозговой катастрофы. Выявлены различия в динамике концентрации цитокинов в зависимости от применения ТЛТ. При проведении ТЛТ отмечалось более значимое снижение концентрации ИЛ-1 β в острейшем периоде инсульта, тогда как у пациентов без тромбозиса наблюдалось снижение концентрации ИЛ-6 с 1-х по 10-е сут заболевания. Данные особенности воспалительного ответа могут отражать феномен реперфузионного повреждения мозга, часто наблюдаемый при проведении ТЛТ. В частности известно, что ИЛ-1 активирует матричную металлопротеиназу-9, которая участвует в повреждении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а введение регуляторных Т-лимфоцитов (продуцируют ИЛ-10) защищает ГЭБ [12]. В эксперименте с окклюзией средней мозговой артерии у мышей показано, что применение rtPA индуцирует экспрессию ИЛ-1 β и ФНО через

6 и 72 ч соответственно и значительно снижает уровень ИЛ-6 через 24 ч после реперфузии [13]. Полученные данные также соотносятся с результатами исследований, согласно которым эффективная системная ТЛТ за счет уменьшения зоны повреждения мозга сопряжена с меньшим системным воспалительным ответом [14].

Концентрация изученных цитокинов ассоциирована с широким спектром показателей, характеризующих сердечно-сосудистый статус пациента, в первую очередь с возрастом, параметрами липидного спектра, выраженностью каротидного атеросклероза, гипертрофией миокарда и насосной функцией сердца. Концентрация провоспалительных цитокинов связана с выраженностью ипсилатерального стеноза, причем для ИЛ-1 β к концу острейшего периода заболевания данная зависимость имеет обратный характер. Чем больше доля стеноза сонной артерии, тем ниже концентрация цитокина. Принимая во внимание тот факт, что у большинства пациентов обследованной группы инсульт развился по атеротромботическому механизму, а доля кардиоэмболических инсультов достаточно мала (14%), возможно предположить, что провоспалительный иммунный ответ в острейшем периоде инсульта отчасти связан с процессами, происходящими в атеросклеротической бляшке [15]. Выявленная взаимосвязь уровня ИЛ-10 с выраженностью каротидного атеросклероза соответствует данным исследований, свидетельствующих, что полиморфизм гена ИЛ-10 связан с повышенным риском развития атеротромботического и лакунарного инсульта [16].

Обратная корреляция доли стеноза с концентрацией провоспалительного ИЛ-1 β может отражать феномен ишемического прекодиционирования, характерный для медленно прогрессирующего каротидного атеросклероза и заключающийся в перепрограммировании транскрипционного ответа на инсульт и формировании нейропротекторного фенотипа в противовес классическому провоспалительному, который наблюдается у пациентов без прекодиционирования [17].

Более выраженный провоспалительный ответ к концу острейшего периода инсульта связан с наличием перфузионных изменений при поступлении в стационар. Данный факт может отражать наличие взаимосвязи между размером зоны ишемических изменений (не только инфаркта, но и пенумбры) и выраженностью иммунного ответа, которая показана в нашей предыдущей работе [9]. В данном контексте отсутствие взаимосвязи

размера очага инфаркта, по данным МРТ, которая проводилась за пределами острейшего периода, с показателями воспаления может быть связана с проведением ТЛТ и достижением успешной реперфузии у части пациентов.

Взаимосвязи концентрации цитокинов и лабораторно-инструментальными данными отличались в зависимости от стратегии реперфузионной терапии. Лишь в подгруппе ТЛТ зафиксированы корреляции концентрации цитокинов с такими параметрами, как величина систолического артериального давления при поступлении, концентрация гемоглобина, общего холестерина и липопротеинов высокой плотности, гематокрит, степень стенозирования контралатеральной сонной артерии, фракция выброса сердца и количество антигипертензивных препаратов, назначенных в стационаре. В свете выявленной обратной корреляции концентрации ИЛ-10 и общего холестерина интересно отметить, что низкая концентрация общего холестерина при внутривенном тромболитическом лечении является предиктором развития синдрома системного иммунного воспаления [18]. Уникальная ассоциация ИЛ-10 с уровнем антиатерогенного холестерина высокой плотности соответствует данным исследований о наличии у ИЛ-10 ангиопротективной активности [19]. Полученные результаты поддерживают гипотезу, согласно которой взаимодействие между липидами и воспалением представляет собой основное патогенетическое звено атеросклероза [15].

Примечательно, что концентрация противовоспалительного ИЛ-10, который подавляет избыточный иммунный ответ [19], связана только с выраженностью контралатерального стеноза и исключительно у пациентов с ТЛТ. Данный факт может свидетельствовать как о роли компенсаторных возможностей мозговой циркуляции в модуляции иммунного ответа на инфаркт мозга при церебральной реперфузии, так и о значимости ишемического прекондиционирования (чем больше стеноз, тем выше концентрация противовоспалительного цитокина). Полученные данные соотносятся с результатами нашего предыдущего исследования, которое показало, что размер пенумбры, по данным КТ-перфузии, у кандидатов на ТЛТ ассоциирован со степенью стенозирования, противоположной очагу сонной артерии [11]. В подгруппе без ТЛТ зафиксированы корреляции между уровнем цитокинов, концентрацией креатинина, триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, С-реактивного белка, конечным систолическим, диастолическим размером и толщиной задней стенки левого желудочка.

В исследовании обнаружены немногочисленные ассоциации концентраций цитокинов с клиническими показателями. Выявлено, что степень неврологического дефицита при поступлении влияет на выраженность воспалительного ответа на 10-е сут инсульта, а концентрация ИЛ-10 имеет обратную зависимость с мобильностью пациентов при выписке. Для пациентов с высокой мобильностью характерна меньшая выраженность противовоспалительного ответа к концу острейшего периода инсульта. Данный факт может быть интерпретирован в рамках точки зрения о компенсаторном характере экспрессии ИЛ-10, которая пропорциональна имеющемуся воспалительному ответу [19]. Полученные данные соответствуют сведениям о взаимосвязи цитокинов с исходом инсульта [7]. Выраженность провоспалительного ответа к концу острого периода инсульта обратно ассоциирована с глобальным когнитивным статусом, что соответствует результатам наших предыдущих исследований [10]. Примечательно, что в группе ТЛТ высокая концентрация ИЛ-10 на 3-и и 10-е сут инсульта связана с длительностью пребывания в стационаре, которая устанавливалась индивидуально на основании реабилитационного потенциала и динамики состояния пациентов. Также концентрация данного цитокина при поступлении негативно связана с функцией кисти при выписке. Важно, что среди пациентов без реперфузионной терапии корреляций концентрации цитокинов с функциональным статусом не выявлено.

У исследования есть два основных ограничения. Первое обусловлено небольшим размером обследованной когорты и трудностью интерпретации результатов подгруппового анализа. Тем не менее полученные результаты открывают некоторые важные закономерности, требующие подтверждения на большей группе больных. Второе ограничение связано с гетерогенностью изученной когорты по признакам количества перенесенных инсультов, сопутствующей патологии, патогенетического варианта и тяжести настоящего инсульта. В дальнейших исследованиях целесообразно изучить обозначенные закономерности в более узко сформированных выборках пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что в острейшем периоде инсульта происходит снижение провоспалительной активности сыворотки крови, более выраженное у пациентов, которым проведена системная ТЛТ. У пациентов без ТЛТ

наблюдается снижение концентрации ИЛ-6 в течение первых 10 сут заболевания. Концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 ассоциирована с широким спектром параметров, характеризующих сердечно-сосудистый статус пациентов, причем паттерн данных ассоциаций отличается в зависимости от стратегии реперфузионной терапии. Концентрация цитокинов связана также с тяжестью инсульта при поступлении, мобильностью, функцией кисти и когнитивным статусом пациентов при выписке из стационара. Клинические ассоциации изученных цитокинов наиболее актуальны для пациентов, получивших реперфузионную терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Veltkamp R., Gill D. Clinical trials of immunomodulation in ischemic stroke. *Neurotherapeutics*. 2016; 13 (4): 791–800. DOI: 10.1007/s13311-016-0458-y.
- Tuttolomondo A., Raimondo D., di Sciacca R., Pinto A., Licata G. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke. *Curr. Pharm. Des.* 2008; 14 (33): 3574–3589.
- Dziedzic T. Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke. *Expert. Rev. Neurother.* 2015; 15 (5): 523–531. DOI: 10.1586/14737175.2015.1035712.
- Minami M., Katayama T., Satoh M. Brain cytokines and chemokines: roles in ischemic injury and pain. *J. Pharmacol. Sci.* 2006; 100 (5): 461–470.
- Tobin M.K., Bonds J.A., Minshall R.D., Pelligrino D.A., Testai F.D., Lazarov O. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 34 (10): 1573–1584. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.130.
- Banwell V., Sena E.S., Macleod M.R. Systematic review and stratified meta-analysis of the efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2009; 18 (4): 269–276. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.11.009.
- Bonaventura A., Liberale L., Vecchii A., Casula M., Carbone F., Dallegri F., Montecucco F. Update on Inflammatory Biomarkers and Treatments in Ischemic Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (12): e1967. DOI: 10.3390/ijms17121967.
- Yasuda Y., Shimoda T., Uno K., Tateishi N., Furuya S., Tsuchihashi Y., Kawai Y., Naruse S., Fujita S. Temporal and sequential changes of glial cells and cytokine expression during neuronal degeneration after transient global ischemia in rats. *J. Neuroinflammation*. 2011; 22 (8): 70. DOI: 10.1186/1742-2094-8-70.
- Кулеш А.А., Куклина Е.М., Шестаков В.В. Взаимосвязь цитокиново-нейротрофического профиля с когнитивным и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2016; 1 (56): 51–55. [Kulesh A.A., Kuklina E.M., Shestakov V.V. Interrelation of the cytokine-neurotrophic profile with cognitive and functional status in the acute period of ischemic stroke. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2016; 1 (56): 51–55 (in Russ.)].
- Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В., Некрасова И.В., Куклина Е.М. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016; 71 (4): 304–312. [Kulesh A.A., Drobaha V.E., Shestakov V.V., Nekrasova I.V., Kuklina E.M. Neuro-inflammatory, neurodegenerative and structural cerebral markers of the main clinical variants of post-stroke cognitive impairment in the acute period of ischemic stroke. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2016; 71 (4): 304–312 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn685.
- Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Кайлева Н.А., Голосова Ю.А., Шестаков В.В. Возможности перфузионной шкалы ASPECTS в прогнозировании эффективности внутривенной тромболитической терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (3): 10–17. [Kulesh A.A., Drobaha V.E., Kayleva N.A., Golosova Ju.A., Shestakov V.V. The possibilities of the ASPECTS perfusion scale in predicting the effectiveness of intravenous thrombolytic therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9 (3): 10–17 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-3-10-17.
- Mizuma A., Yenari M.A. Anti-inflammatory targets for the treatment of reperfusion injury in stroke. Collection 2017. Anti-inflammatory. *Front. Neurol.* 2017; 7 (8): 467. DOI: 10.3389/fneur.2017.00467.
- Lenglet S., Montecucco F., Denes A., Coutts G., Pinteaux E., Mach F., Schaller K., Gasche Y., Copin J.C. Recombinant tissue plasminogen activator enhances microglial cell recruitment after stroke in mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 34 (5): 802–812. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.9.
- Ye L., Cai R., Yang M., Qian J., Hong Z. Reduction of the systemic inflammatory induced by acute cerebral infarction through ultra-early thrombolytic therapy. *Exp. Ther. Med.* 2015; 10 (4): 1493–1498. DOI: 10.3892/etm.2015.2672.
- Gregersen I., Holm S., Dahl T.B., Halvorsen B., Aukrust P. A focus on inflammation as a major risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2016; 14 (3): 391–403. DOI: 10.1586/14779072.2016.1128828.
- Kumar P., Yadav A.K., Misra S., Kumar A., Chakravarty K., Prasad K. Role of Interleukin-10 (-1082A/G) gene polymorphism with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Neurol. Res.* 2016; 38 (9): 823–830. DOI: 10.1080/01616412.2016.1202395.
- McDonough A., Weinstein J.R. Neuroimmune response in ischemic preconditioning. *Neurotherapeutics*. 2016; 13 (4): 748–761. DOI: 10.1007/s13311-016-0465-z.

18. Boehme A.K., Kapoor N., Albright K.C., Lyerly M.J., Rawal P.V., Bavarsad Shahripour R., Alvi M., Houston J.T., Sisson A., Beasley T.M., Alexandrov A.W., Alexandrov A.V., Miller D.W. Predictors of systemic inflammatory response syndrome in ischemic stroke undergoing systemic thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23 (4): e271–276. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.11.022.
19. Garcia J.M., Stillings S.A., Leclerc J.L., Phillips H., Edwards N.J., Robicsek S.A., Hoh B.L., Blackburn S., Dorji S. Role of Interleukin-10 in acute brain injuries. *Front. Neurol.* 2017; 12 (8): 244. DOI: 10.3389/fneur.2017.00244.

Вклад авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна, анализе и интерпретации данных, обосновании рукописи или проверке критически важного интеллектуального содержания.

Authors contributions

All authors took part in developing the concept and design, analyzing and interpreting data, substantiating the manuscript, or verifying critical intellectual content.

Сведения об авторах

Быкова Алена Юрьевна, врач-невролог, неврологическое отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, ГКБ № 4, г. Пермь. ORCID iD 0000-0002-3462-444X.

Кулеш Алексей Александрович, д-р мед. наук, доцент, кафедра неврологии, ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь. ORCID iD 0000-0001-6061-8118.

Кайлева Надежда Александровна, врач-рентгенолог, ГКБ № 4, г. Пермь. ORCID iD 0000-0002-3785-1154.

Куклина Елена Михайловна, д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория иммунорегуляции, Институт экологии и генетики микроорганизмов УРО РАН, г. Пермь. ORCID iD 0000-0002-2173-2724.

Шестаков Владимир Васильевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь. ORCID iD 0000-0002-6310-9316.

(✉) **Кулеш Алексей Александрович**, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com.

Authors information

Bykova Alena Yu., Neurologist, Department of Neurology, Perm City Hospital № 4, Perm, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3462-444X.

Kulesh Aleksey A., DM, Associate Professor, Department of Neurology, PSMU named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6061-8118.

Kayleva Nadezhda A., Radiologist, Department of Radiology, Perm City Hospital № 4, Perm, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3785-1154.

Kuklina Elena M., DBSc, Leading Researcher, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2173-2724.

Shestakov Vladimir V., DM, Professor, Head of the Department of Neurology, PSMU named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6310-9316.

(✉) **Kulesh Aleksey A.**, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com.

Поступила в редакцию 20.02.2018

Подписана в печать 12.09.2019

Received 20.02.2018

Accepted 12.09.2019