

УДК 616.831-005.1-005.4-076.5:577.112

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-97-106

Для цитирования: Никифорова Т.А., Доронин Б.М., Песков С.А., Марущак А.А. Значимость показателей цитокинового статуса в оценке клинического течения геморрагической трансформации ишемического инсульта. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 97–106

## Значимость показателей цитокинового статуса в оценке клинического течения геморрагической трансформации ишемического инсульта

Никифорова Т.А.<sup>1</sup>, Доронин Б.М.<sup>3</sup>, Песков С.А.<sup>2,3</sup>, Марущак А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница (ГКБ) № 1  
Россия, 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6

<sup>2</sup> Государственный Новосибирский областной клинический диагностический центр  
Россия, 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6/7

<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет  
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Определить особенности цитокинового статуса больных ишемическим инсультом с геморрагической трансформацией и его значимость в оценке клинического течения и исхода заболевания.

**Материал и методы.** Обследованы три группы больных: 1-я группа – 66 больных ишемическим инсультом (ИИ) без геморрагической трансформации (ГТ), средний возраст – (63,9 ± 1,3) года; 2-я группа – 27 пациентов ИИ с ГТ, средний возраст – (65,9 ± 2,5) лет; 3-я группа – 65 больных геморрагическим инсультом (ГИ), средний возраст – (58,8 ± 1,6) лет. Определение концентрации цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-γ, ИЛ-1Ра, ИЛ-10, ИЛ-4) сыворотки крови проводили в 1-, 2- и 10-е сут от начала инсульта. Контрольными значениями служили показатели цитокинов 55 доноров, репрезентативных по полу и возрасту.

**Результаты.** В группе ИИ с ГТ уровень ИЛ-1β в 1- и 2-е сут не отличался от контрольных значений ( $p > 0,05$ ). В сравнении с группами ИИ без ГТ и ГИ у больных ИИ с ГТ выявлено наиболее низкое содержание ИЛ-1β и ФНО-α в 1-, 2- и 10-е сут течения заболевания и, напротив, наиболее высокие показатели ИЛ-1Ра в 1- и 2-е сут и ИЛ-4 в 1- и 10-е сут ( $p < 0,05$ ). Показатели ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-1Ра, ИЛ-10 в группе ИИ с ГТ зависят от степени выраженности неврологических расстройств, патогенетического варианта инсульта, объема очага поражения. В остром периоде ИИ с ГТ установлены корреляционные связи между показателями ФНО-α и размером очага инфаркта ( $r = -0,66$ ,  $p < 0,05$ ); ИЛ-1β и балльными оценками по шкале NIHSS ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ) и индексу Бартел ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Показатели ИЛ-1β и ФНО-α наиболее значимы в оценке клинического течения и функционального исхода ИИ с ГТ.

**Ключевые слова:** геморрагическая трансформация ишемического инсульта, клиничко-неврологические особенности, цитокиновый дисбаланс.

✉ Никифорова Татьяна Александровна, e-mail: tan.post@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Результаты исследований последних лет определили основные причины, ключевые патогенетические звенья и клинико-лабораторные предикторы геморрагической трансформации (ГТ) ишемического инсульта (ИИ). Внедрение в практику тромболитической терапии с возникающими на ее фоне постишемическими внутричерепными кровоизлияниями поставили новые вопросы в механизмах ГТ ИИ. Развитие постишемического симптомного внутричерепного кровоизлияния как осложнения ревазуляризационной терапии является состоянием, угрожающим жизни пациента, и составляет 43–85% летальности [1, 2], что объясняет актуальность исследований, посвященных данной проблеме. Особое внимание уделяется роли нейроиммунных взаимодействий в патогенезе инсульта с развитием нейровоспалительной реакции в очаге поражения. Известно, что клетки головного мозга, включая нейроны, микроглию, астроциты, а также эндотелиальные клетки способны в ответ на повреждающий фактор синтезировать медиаторы воспаления, главными из которых являются цитокины [3, 4]. Дисбаланс продукции и регуляции в системе цитокинов оказывает значимое влияние на течение инсульта [5, 6]. Однако проблема участия цитокинов в механизмах геморрагической конверсии и их прогностическое значение остается до конца не изученной.

Цели и задачи работы – определить особенности цитокинового статуса больных ишемическим инсультом с геморрагической трансформацией и изучить его взаимосвязь с клиническим течением и исходом заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 158 пациентов в возрасте 23–91 года, находившихся на лечении с диагнозом острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в 1- и 2-м неврологических отделениях «Городской клинической больницы № 1». Критерии включения в исследование – мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше; верифицированный диагноз ОНМК в соответствии с МКБ-10, поступление в стационар в 1-е сут с момента развития ОНМК; добровольное согласие пациента или его законного представителя на участие в исследовании. Критерии исключения – отказ пациента (или его законного представителя) от участия в исследовании, наличие у пациента острого воспалительного, инфекционного, нейродегенеративного, аутоиммунного

заболевания, а также повторного ОНМК, черепно-мозговой травмы, острого инфаркта миокарда, опухолевого процесса, в том числе сведения о хирургических операциях и приеме препаратов иммуносупрессорного действия как минимум за 12 мес до забора крови.

Выделены три группы больных: 1-я группа – 66 больных ишемическим инсультом без геморрагической трансформации (ИИ без ГТ) – 34 мужчины (52%) и 32 женщины (48%). Средний возраст больных ИИ без ГТ составил ( $63,9 \pm 1,3$ ) года. Вторая группа – 27 пациентов ИИ с ГТ (17 мужчин (63%) и 10 женщин (37%)). Средний возраст пациентов 2-й группы – ( $65,9 \pm 2,5$ ) лет. В 3-ю группу включены 65 больных геморрагическим инсультом (ГИ) – 39 мужчин (60%) и 26 женщин (40%), средний возраст – ( $58,8 \pm 1,6$ ) лет. С момента поступления все пациенты получали стандартизированную специализированную медицинскую помощь.

Обследование пациентов проводили в 1-, 2-, 10- и 18–25-е сут от начала заболевания: регистрировали жалобы больного, данные анамнеза, исследовали соматический статус (с мониторингом систолического и диастолического АД, термометрией) и неврологический статус с определением степени тяжести неврологических расстройств по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, по J. Biller и соавт., 1990), оценка общемозговых расстройств по шкале комы Глазго (Coma Glasgow Scale, 1974). Степень функционального исхода и выраженность нарушения жизнедеятельности оценивали по двум взаимодополняющим балльным шкалам: индексу повседневной жизненной активности Бартел (Barthel Index of Activities of Daily Living, по F. Mahoney, D. Barthel, 1965) и модифицированной шкале степени инвалидизации по Рэнкину (Rankin Scale, J. Rankin, 1957; D. Wade, 1992).

С целью дифференцированной диагностики типа ОНМК, его локализации и размера (объема) очага всем больным в 1-е сут заболевания проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга (КТ Fillips Markoni 1, МСКТ Siemens Emotion 6). Для стандартизации размеров ИИ использована классификация Научного центра неврологии РАМН (2003). В группе больных ИИ с ГТ типы ГТ выделяли в соответствии с классификацией исследовательской группы ECASS I (European Cooperative Acute Stroke Study, 1999). Патогенетический подтип ИИ определяли по классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, 1993).

Определение концентрации цитокинов (интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-4, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), рецепторный антагонист интерлейкина-1 (ИЛ-1Ра)) сыворотки крови проводили в 1-, 2- и 10-е сут от начала инсульта методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Контрольными значениями служили показатели цитокинов 55 практически здоровых доноров, репрезентативных по полу и возрасту. На 10-е сут показатели цитокинов определены у 31 пациента (группа ИИ без ГТ), 10 пациентов (ИИ с ГТ); 30 больных (ГИ), у которых в динамике не зарегистрированы сопутствующие инфекционно-воспалительные заболевания.

Статистический анализ проведен с использованием программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica v. 10.0. Проверка гипотезы о соответствии выборочных распределений теоретическому нормальному распределению Гаусса – Лапласа с использованием критерия Колмогорова – Смирнова и критерия Лиллиефорса показала, что для последующего анализа применимы преимущественно непараметрические статистические оценки и методы. Данные представлены в виде  $Me \{25\%; 75\%\}$ , где  $Me$  – медиана, 25% – нижние и 75% – верхние перцентили. При сравнении двух независимых выборок использовали U-критерий (Манна – Уитни), двух и более независимых выборок – критерий Краскела – Уоллиса, тест Дункана. При анализе качественных признаков использовали двусторонний точный критерий Фишера. Для определения направленности и силы связи между изучаемыми показателями применялся ранговый непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. При распределениях, являющихся приближенно нормальными, результаты представлены как  $M \pm S.E.$ , где  $M$  – средняя арифметическая и  $S.E.$  – стандартная ошибка средней, использован дисперсионный анализ (ANOVA) с критерием Ньюмена – Кейлса. Для всех видов статистического анализа принят критический уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

РЕЗУЛЬТАТЫ

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В остром периоде заболевания у больных ИИ с ГТ в сыворотке крови показатели ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1Ра, ИЛ-10, ИЛ-4 превышали контрольные значения ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Однако уровень ИЛ-1 $\beta$  в 1- и 2-е сут у больных ИИ с ГТ статистически значимо не отличался от значений контрольной группы ( $p > 0,05$ ). К 10-м сут заболевания у больных ИИ с ГТ в сравнении с контрольными значениями выявлено снижение концентрации ИЛ-10 ( $p > 0,05$ ) с возрастающими показателями ИЛ-1 $\beta$  на фоне сохраняющейся гиперпродукции ИЛ-1Ра ( $p < 0,05$ ). Данной особенностью в группах больных ИИ без ГТ и ГИ не отмечено: показатели всех исследуемых цитокинов в сыворотке крови больных указанных групп статистически значимо превышали контрольные значения.

Несмотря на отсутствие в каждой из обследованных групп статистически значимых различий по содержанию исследуемых цитокинов в динамике заболевания, у больных ИИ с ГТ в сравнении с группами ИИ без ГТ и ГИ выявлено наиболее низкое содержание провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в 1-, 2- и 10-е сут заболевания и, напротив, высокие показатели противовоспалительных цитокинов – ИЛ-1Ра – в 1- и 2-е сут и ИЛ-4 – в 1- и 10-е сут (табл. 1).

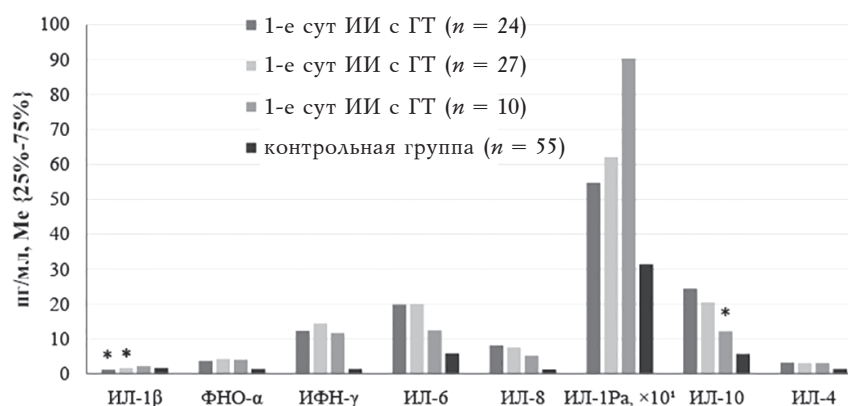


Рис. 1. Показатели цитокинов сыворотки крови больных ишемическим инсультом с геморрагической трансформацией и здоровых лиц: \*  $p > 0,05$  для различий между ИИ с ГТ и контрольными значениями

Fig. 1. Values of serum cytokines in patients with ischemic stroke with hemorrhagic transformation and healthy individuals: \*  $p > 0,05$  for differences between IS and HT and control values

Анализ сывороточных показателей цитокинов обследованных групп						
Показатель, пг/мл	ИИ без ГТ		ИИ с ГТ		ГИ	
	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>S.E.</i>	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>S.E.</i>	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>S.E.</i>
ИЛ-1β, 1-е сут	66	10,7 ± 3,2*/**	24	1,6 ± 0,3*	65	3,5 ± 0,5**
ФНО-α, 1-е сут	66	29,6 ± 6,3*/**	24	8,0 ± 2,7*	65	13,3 ± 2,0**
ИЛ-1Ра, 1-е сут	65	725 ± 86	23	802 ± 168***	65	513 ± 71***
ИЛ-4, 1-е сут	64	3,2 ± 0,2*	23	4,7 ± 0,9*	64	3,7 ± 0,5
ИЛ-1β, 2-е сут	66	8,0 ± 1,4*/**	27	2,1 ± 0,5*	65	4,3 ± 0,9**
ФНО-α, 2-е сут	66	26,3 ± 5,6*	27	10,3 ± 3,3*	65	16,5 ± 2,9
ИЛ-1Ра, 2-е сут	66	819 ± 93	27	892 ± 142	65	720 ± 98
ИЛ-4, 2-е сут	66	3,2 ± 0,2	27	4,1 ± 0,6	65	3,7 ± 0,3
ИЛ-1β, 10-е сут	31	9,3 ± 2,5*/**	10	3,2 ± 1,1*	30	4,8 ± 1,0**
ФНО-α, 10-е сут	31	32,0 ± 9,9*/**	10	8,3 ± 3,2*	30	11,8 ± 2,6**
ИЛ-1Ра, 10-е сут	31	836 ± 131	10	1009 ± 266	30	824 ± 165
ИЛ-4, 10-е сут	31	3,5 ± 0,4*	10	5,4 ± 1,9*/***	30	3,5 ± 0,3***

П р и м е ч а н и е. Представлены результаты анализа ANOVA и критерия Ньюмена – Кейлса. \*  $p < 0,05$  – для ИИ без ГТ и ИИ с ГТ; \*\*  $p < 0,05$  для ИИ без ГТ и ГИ; \*\*\*  $p < 0,05$  для ИИ с ГТ и ГИ.

Изучение взаимосвязей цитокиновой сети у больных ИИ с ГТ выявило отличительную особенность в дебюте заболевания – отсутствие статистически значимой корреляционной связи между пусковыми медиаторами воспаления ИЛ-1β и ФНО-α ( $r_1 = 0,02$ ;  $r_2 = 0,13$ ;  $r_{10} = 0,59$ ;  $p > 0,05$ ) при наличии тесного взаимодействия их антагонистов – ИЛ-10 и ИЛ-4 ( $r_1 = 0,62$ ;  $r_2 = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ;  $r_{10} = 0,30$ ;  $p > 0,05$ ) и ведущей иммуномодулирующей функции ИФН-γ (рис. 2).

Напротив, в группе доноров и больных ИИ без ГТ и ГИ как в 1-, 2-е сут, так и 10-е сут сохранялось равновесие между силами про- и противовоспалительных цитокинов. Так, у больных ИИ без ГТ выявлены корреляционные связи между ИЛ-1β и ФНО-α ( $r_1 = 0,64$ ;  $r_2 = 0,68$ ;  $r_{10} = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ), между ИЛ-4 и ИЛ-10 ( $r_1 = 0,32$ ;  $r_2 = 0,66$ ;  $r_{10} = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ); у больных ГИ – между ИЛ-1β и ФНО-α ( $r_1 = 0,45$ ;  $r_2 = 0,59$ ;  $r_{10} = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ), ИЛ-4 и ИЛ-10 ( $r_1 = 0,32$ ;  $r_2 = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ;  $r_{10} = 0,28$ ;  $p > 0,05$ ), в группе доноров – ИЛ-1β и ФНО-α ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ), ИЛ-1β и ИФН-γ ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ), ИЛ-4 и ИЛ-10 ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ).

Анализ клинических и неврологических проявлений у больных ИИ с ГТ в остром периоде выявил особенности течения заболевания в сравнении с группами ИИ без ГТ и ГИ – наличие мерцательной аритмии (в 56% случаев), в 44% – случаев ее постоянной формы, кардиоэмболического (КЭ) подтипа инсульта с формированием зоны обширного и большого инфаркта (в 44 и 22% случаев соответственно), более выраженной степени неврологических расстройств (NIHSS

14,0 {10,0; 17,0} баллов). Но ИИ с ГТ и ГИ в дебюте заболевания имеют общие клиничко-неврологические проявления в отличие от ИИ без ГТ – общемозговые расстройства по ШКГ 11–14 баллов (в 48 и 40% случаях соответственно), положительные менингеальные знаки, гипертермия, худший функциональный исход (с признаками полной зависимости по индексу Бартел и IV–V степени по шкале Рэнкина), степень выраженности которого сохранялась у больных ИИ с ГТ и в раннем восстановительном периоде (индекс Бартел 42,5 {10,0; 85,0} балла) (табл. 2).

Изучение взаимосвязи клиничко-неврологических особенностей с показателями цитокинов сыворотки крови пациентов обследованных групп выявило, что у всех больных с КЭ (подтип ИИ) в сравнении с лакунарным ИИ снижены показатели ИЛ-1β: в 1-е сут (1,9 {1,04; 6,3} пг/мл против 17,7 {11,3; 21,6} пг/мл,  $p = 0,05$ ) и во 2-е сут (1,95 {1,4; 2,9} пг/мл против 21,3 {12,3; 28,2} пг/мл,  $p = 0,05$  соответственно), а также ФНО-α: в 1-е сут (3 {2; 11} пг/мл против 108,2 {47,2; 188,9} пг/мл,  $p = 0,03$ ) и во 2-е сут (4,4 {2,2; 12} пг/мл против 69,8 {43,1; 122,9} пг/мл, но  $p = 0,06$  соответственно). На 10-е сут статистически значимой разницы по уровню ИЛ-1β и ФНО-α между подтипами инсульта по критерию TOAST не выявлено. Однако только у больных с КЭ ИИ с ГТ уровень ИЛ-1β в динамике заболевания оставался ниже показателя больных КЭ ИИ без ГТ: в 1-е сут – в два раза (1,1 {0,9; 1,9} пг/мл против 2,3 {1,7; 9,5} пг/мл,  $p = 0,01$  соответственно); во 2-е сут – в 1,4 раза (1,7 {0,8; 1,8} пг/мл против 2,3 {1,9; 10} пг/мл,

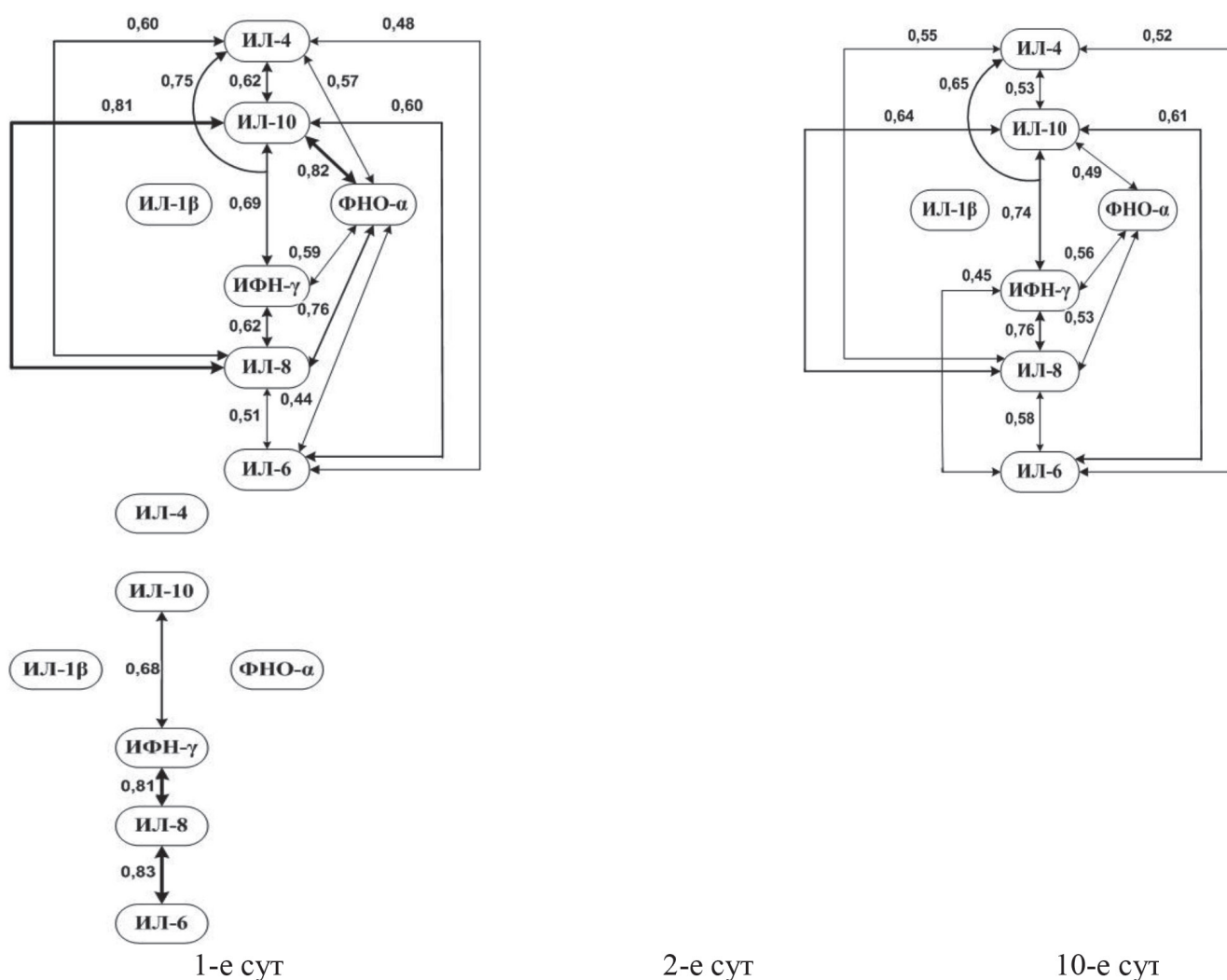


Рис. 2. Корреляционные связи цитокинов сыворотки крови у больных ИИ с ГТ в динамике заболевания

Fig. 2. Correlation of serum cytokine values in patients with IS with HT in the course of the disease

$p = 0,002$  соответственно), на 10-е сут – в восемь раз (1,7 {0,6; 2} пг/мл против 13,2 {3,22; 22,4} пг/мл,  $p = 0,02$  соответственно).

Исследование показателей цитокинов сыворотки крови в зависимости от объема очага поражения выявило, что у всех больных ИИ с зоной обширного инфаркта уровень ИЛ-1β в 1-е сут в 2,5 раза ниже показателя ИЛ-1β больных с инфарктом больших размеров (1,5 {0,7; 2,1} пг/мл против 2,9 {1,7; 13,9} пг/мл,  $p = 0,041$  соответственно) и в 4,5 раза ниже показателя больных с лакунарным очагом ИИ (1,5 {0,7; 2,1} пг/мл против 6,8 {1,9; 19,6} пг/мл,  $p = 0,02$  соответственно). На 2- и 10-е сут течения ИИ статистически значимых отличий между уровнями изучаемых цитокинов в зависимости от объема очага поражения не выявлено.

Но именно у больных ИИ с ГТ с инфарктом больших размеров в 1-е сут уровень ИЛ-1β в семь

раз ниже в сравнении с таковым показателем больных ИИ без ГТ (1,7 {1,1; 1,9} пг/мл против 12,4 {2,4; 31,8} пг/мл соответственно,  $p = 0,02$ ). Только в группе больных ИИ с ГТ с зоной обширного инфаркта в 1-е сут отмечены низкие показатели ФНО-α в сравнении с инфарктом больших размеров (2,6 {0,5; 5,4} пг/мл против 10,6 {7,3; 16,3} пг/мл,  $p = 0,03$ ) и, напротив, ко 2-м сут – высокие показатели ИЛ-10 в сравнении с пациентами, имеющими инфаркт средних размеров (50,8 {25,1; 77,9} пг/мл против 5,4 {3,9; 19,8} пг/мл соответственно,  $p = 0,03$ ). На 10-е сут течения ИИ с ГТ достоверных различий по уровню цитокинов в зависимости от очага поражения не выявлено. У больных ИИ с ГТ отмечена обратная корреляционная связь между размером очага инфаркта в 1-е сут и уровнем ФНО-α на 10-е сут ( $r = -0,66$ ;  $p = 0,038$ ).

Т а б л и ц а 2

Сравнительный анализ клинических, неврологических данных и показателей функционального статуса больных с ОНМК			
Критерий	ИИ без ГТ (n = 66)	ИИ с ГТ (n = 27)	ГИ (n = 65)
<i>Факторы риска ОНМК</i>			
Мерцательная аритмия, чел. (%)	21 (32%)*/**	15 (56%)*/**	3 (5%)*/**
Постоянная форма мерцательной аритмии, чел. (%)	17 (26%)*	12 (44%)*	3 (5%)*/**
Пароксизмальная форма мерцательной аритмии, чел. (%)	4 (6%)*	3 (11%)*	0 (0%)*/**
Отсутствие мерцательной аритмии, чел. (%)	45 (68%)*/**	12 (44%)*/**	61 (94%)*/**
Отсутствие патологии сердца, чел. (%)	28 (42%)*	7 (26%)*	44 (68%)*/**
Артериальная гипертензия, чел. (%)	66 (100%)	26 (96%)	63 (97%)
АД систолическое при поступлении, мм рт. ст., Me {25%-75%}	170,0 {150,0-200,0}	167,5 {150,0-180,0}	180,0 {160,0-205,0}
АД диастолическое при поступлении, мм рт. ст., Me {25%-75%}	100,0 {90,0-100,0}	100,0 {90,0-100,0}	100,0 {90,0-115,0}
Церебральный атеросклероз, чел. (%)	58 (88%)*	21 (78%)	47 (72%)*
Сахар крови при поступлении, ммоль/л, Me {25%-75%}	6,4 {5,2-7,8}	6,5 {5,6-7,4}	6,4 {5,2-7,6}
Курение, чел. (%)	23 (35%)	9 (33%)	31 (48%)
Употребление алкоголя, чел. (%)	20 (30%)	11 (41%)	29 (45%)
<i>Объем очага инсульта</i>			
Объем очага, см <sup>3</sup> , Me {25%-75%}	9,7 {1,7-44,5}*	42,9 {9,5-180,1}*	19,5 {8,8-34,1}
Объем очага в 1-е сут, чел. (%): зона обширного инфаркта	8 (12%)*	12 (44%)*	-
инфаркт больших размеров	10 (15%)	6 (22%)	-
средний инфаркт	33 (50%)	9 (33%)	-
лакунарный инфаркт	11 (17%)*	0 (0%)*	-
<i>Оценочные шкалы</i>			
<i>1-е сут заболевания</i>			
Шкала комы Глазго, чел. (%): ясное сознание	45 (68%)*	13 (48%)	32 (49%)*
оглушение	17 (26%)*	13 (48%)*	26 (40%)
сопор	4 (6%)	1 (4%)	3 (5%)
кома	0 (0%)	0 (0%)	4 (7%)
NIHSS, балл, Me {25%-75%}	9,0 {5,0-15,0}*	14,0 {10,0-17,0}*	12,0 {7,0-18,0}
Индекс Бартел, балл, Me {25%-75%}	5,0 {0,0-40,0}*	0,0 {0,0-5,0}*	0,0 {0,0-15,0}
Индекс Бартел, чел. (%): полная зависимость	40 (61%)*	23 (85%)*	49 (75%)
выраженная зависимость	24 (36%)*	4 (15%)*	16 (25%)
<i>2-е сут заболевания</i>			
NIHSS, балл, Me {25%-75%}	9,0 {5,0-15,0}*	14,0 {9,0-17,0}*	12,0 {5,0-16,0}
Индекс Бартел, балл, Me {25%-75%}	12,5 {0,0-40,0}*	0,0 {0,0-10,0}*	5,0 {0,0-30,0}
Индекс Бартел, чел. (%): полная зависимость	37 (56%)*/**	22 (81%)*	48 (74%)*
умеренная зависимость	4 (6%)*	0 (0%)	0 (0%)*
Шкала Рэнкина, IV степень, чел. (%)	23 (35%)*	8 (30%)	27 (42%)*
<i>10-е сут заболевания</i>			
NIHSS, балл, Me {25%-75%}	6,0 {4,0-11,0}	11,0 {6,0-15,0}	10,0 {4,0-14,0}
Индекс Бартел, балл, Me {25%-75%}	55,0 {15,0-85,0}*	30,0 {0,0-50,0}*	25,0 {0,0-70,0}
Шкала Рэнкина, V степень, чел. (%)	9 (14%)*/**	10 (37%)*	21 (32%)*
<i>18-25-е сут заболевания</i>			
Индекс Бартел, балл, Me {25%-75%}	80,0 {40,0-95,0}*	42,5 {10,0-85,0}*	67,5 {15,0-85,0}
Индекс Бартел, чел. (%): полная зависимость	6 (9%)*	7 (26%)*	10 (15%)

\* p < 0,05 – для ИИ без ГТ и ИИ с ГТ; \*\* p < 0,05 для ИИ без ГТ и ГИ; \*\*\* p < 0,05 для ИИ с ГТ и ГИ.

Анализ показателей цитокинов сыворотки крови больных ИИ с ГТ в зависимости от типа ГТ согласно классификации ECASS I в 1- и 2-е сут не выявил статистически значимых различий. К 10-м сут течения ИИ с ГТ у больных с ГИ-2 типа (NIHSS  $14,3 \pm 4,7$  балла) уровень ФНО- $\alpha$  в 2,6 раза ниже показателей больных с ГИ-1 типа (NIHSS  $11,8 \pm 5,4$  балла) –  $2,8 \{1,9; 3,3\}$  пг/мл против  $7,2 \{4,2; 16,8\}$  пг/мл,  $p = 0,036$ . Однако на 10-е сут у больных ИИ с ГТ и ГИ-1 типа уровень ИЛ-1Ра в 2,4 раза выше показателей больных с ГИ-2 типа ( $1237,3 \{1093,2; 1260,1\}$  пг/мл в сравнении с  $506,4 \{322,2; 647,4\}$  пг/мл,  $p = 0,038$  соответственно).

У больных ИИ с ГТ с более тяжелым течением по шкале NIHSS на 2-е сут отмечены более низкие показатели ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови, чем у пациентов с легкой степенью тяжести ИИ с ГТ ( $1,2 \{0,6-1,7\}$  пг/мл против  $1,8 \{1,1-3,2\}$  пг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). Значимость показателей ИЛ-1 $\beta$  в оценке клинического течения и функционального исхода ИИ с ГТ доказана наличием корреляционных связей между уровнем ИЛ-1 $\beta$  и балльной оценкой по шкале NIHSS во 2-е сут ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ), а также ИЛ-1 $\beta$  на 2-е сут и индексом Бартел во 2-, 10- и 18–25-е сут ( $r_2 = 0,45$ ;  $r_{10}$  и  $r_{18-25} = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие статистически значимых различий по содержанию в сыворотке крови цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1Ра, ИЛ-10, ИЛ-4) между 1-, 2- и 10-ми сут заболевания в каждой из обследованных групп, вероятно, указывает на общность патогенетических процессов и компенсаторное взаимодействие сил про- и противовоспалительных цитокинов как основных регуляторов нейровоспаления в условиях развития любого типа ОНМК. Однако сравнительный анализ показателей исследуемых цитокинов сыворотки крови у больных ИИ с ГТ и ИИ без ГТ, ГИ выявил следующую градацию: в 1-, 2- и 10-е сут заболевания самые низкие показатели провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  отмечены у пациентов с ИИ с ГТ, несколько выше в группе ГИ и самые высокие у пациентов с ИИ без ГТ и, напротив, показатели провоспалительных цитокинов – ИЛ-1Ра и ИЛ-4 – у пациентов ИИ с ГТ значительно превышали показатели больных ИИ без ГТ и ГИ. Результаты изучения корреляционных связей цитокинов в группе больных ИИ с ГТ в сравнении с другими типами ОНМК подтверждают наличие цитокинового дисбаланса, выраженного в дебюте заболевания не только в

дефиците провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) и гиперпродукции цитокинов противовоспалительной активности (ИЛ-1Ра, ИЛ-10, ИЛ-4), но и в доминирующей. Возникает вопрос о причинах выявленного дисбаланса в системе цитокинов при развитии ИИ с ГТ. В представленной работе анализ клинических и неврологических проявлений ИИ с ГТ в сравнении с другими вариантами инсульта позволил выявить особенности его течения, которые определяют развитие цитокинового дисбаланса. Клинико-неврологическими особенностями больных ИИ с ГТ являются: мерцательная аритмия, обширный очаг поражения, более выраженная степень неврологических и общемозговых расстройств, худший функциональный исход в динамике заболевания, что согласуется с данными литературы [1]. Результаты исследования доказывают, что показатели ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1Ра, ИЛ-10 сыворотки крови больных ИИ с ГТ зависят от патогенетического варианта инсульта и его степени тяжести, объема очага поражения. Наличие в остром периоде ИИ с ГТ корреляционных связей между низкими показателями ФНО- $\alpha$  и развитием зоны обширного инфаркта, ИЛ-1 $\beta$  и тяжелым течением по шкале NIHSS, ИЛ-1 $\beta$  и худшим функциональным исходом по индексу Бартел подтверждают полученные результаты.

Таким образом, снижение сывороточных уровней ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в дебюте ИИ с ГТ на фоне тяжелого клинического течения заболевания является примером, когда дефицит провоспалительных факторов служит свидетельством срыва адаптации с развитием острого иммунодефицитного состояния в ответ на ишемию [7, 8], которое приводит к подавлению функции лимфоцитов и уменьшению их количества в органах периферической лимфатической системы, снижению естественной функции НК-клеток и смещению баланса Th1/Th2 в сторону преобладания Th2-цитокинового ответа [9, 10]. Описаны два основных механизма реализации постинсультной иммуносупрессии: (1) активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с синтезом надпочечниками глюкокортикоидов (ГКК) и (2) стимуляция симпатoadrenalовой системы с высвобождением катехоламинов (КА), в результате чего ГКК и КА тормозят продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Кроме того, КА способны к опосредованному ИЛ-10 угнетению продукции ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  [9, 11].

Следовательно, инсульт, особенно выраженный по степени тяжести, которым является ИИ с ГТ, способен вызвать нарушение гомеостаза всех

систем организма. В результате функциональные связи цитокиновой сети отклоняются от детерминированных алгоритмов и приобретают патологический характер. Выявленный у больных ИИ с ГТ цитокиновый дисбаланс соответствует той стадии нарушения механизмов адаптации, когда наступает развитие «иммунного паралича» и компенсаторной противовоспалительной реакции с выбросом в системный кровоток каскадов противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, которые ингибируют синтез макрофагами медиаторов провоспалительной фазы. Избыточная вследствие грубой дисрегуляции продукция медиаторов противовоспалительной фазы (ИЛ-4 и ИЛ-10) получила название «синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа» (КАВО), одним из основных признаков которого является существенное снижение способности макрофагов или моноцитов к продукции ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, снижение показателей ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в дебюте ИИ с ГТ обусловлены как особенностью патогенетических факторов (кардиоэмболическим источником инсульта), большим размером очага инсульта, тяжелым клиническим течением заболевания, так и следствием острого иммунодефицитного состояния в ответ на ишемию, что в совокупности определяет клиническую тяжесть течения ИИ с ГТ и его функциональный исход.

## 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

Исследование одобрено этическим комитетом по биоэтическим проблемам медицинских исследова-

ований МБУЗ г. Новосибирска «ГКБ № 1» (№ 103 от 19.10. 2009).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Батищева Е.И., Кузнецов А.Н. Геморрагическая трансформация инфаркта головного мозга: клинико-радиологические варианты, факторы риска, прогностическое значение // *Неврологический журнал*. 2008;13 (5): 29–34.
2. Khatri P., Lawrence R., Broderick J.P. Intracranial Hemorrhage Associated With Revascularization Therapies // *Stroke*. 2007; 38: 431–440.
3. Малашхия Ю.А., Надареишвили З.Г., Малашхия В.Ю. Мозг как орган иммунитета // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1999; 9: 62–65.
4. An-Gallle Ceulemans. Tine Zgavc, Ron Kooijman et al. The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia // *J. Neuroinflammation*. 2010: 7–74.
5. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта // *Цитокины и воспаление*. 2006; 5 (1): 27–30.
6. Vila N., Castillo J., Dávalos A. et al. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke // *Stroke*. 2003; 34 (3): 671–675.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001: 328.
8. Prass K., Meisel C., Höflich C. et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation // *J. Exp. Med*. 2003; 198 (5): 725–736.
9. Galea J., Brough D. The role of inflammation and interleukin-1 in acute cerebrovascular disease // *J. Inflamm. Res*. 2013; 6: 121–128.
10. Offner H., Vandenbark A.A., Hurn P.D. Effect of experimental stroke on peripheral immunity: CNS ischemia induces profound immunosuppression // *Neuroscience*. 2009; 158 (3): 1098–1111.
11. Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной систем. Новосибирск: Наука, Сиб. отделение, 1991: 168.
12. Макарова В.И., Макаров А.И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции // *Экология человека*. 2008; 5: 31–35.

Поступила в редакцию 25.08.2016

Утверждена к печати 30.06.2017

Никифорова Татьяна Александровна, врач-невролог, ГКБ № 1, г. Новосибирск.

Доронин Борис Матвеевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск.

Песков Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, кафедра гигиены и экологии, Новосибирский государственный медицинский университет; руководитель лабораторной службы, Государственный Новосибирский областной клинический диагностический центр, г. Новосибирск.



Марущак Анастасия Андреевна, канд. мед. наук, зав. 2-го неврологического отделения для больных с нарушением мозгового кровообращения, ГКБ № 1, г. Новосибирск.

(✉) Никифорова Татьяна Александровна, e-mail: tan.post@mail.ru.

УДК 616.831-005.1-005.4-076.5:577.112

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-97-106

For citation: Nikiforova T.A., Doronin B.M., Peskov S.A., Maruschak A.A. Significance of indexes of cytokine status in evaluation of clinical course of hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (3): 97–106

## Significance of indexes of cytokine status in evaluation of clinical course of hemorrhagic transformation of ischemic stroke

Nikiforova T.A.<sup>1</sup>, Doronin B.M.<sup>3</sup>, Peskov S.A.<sup>2,3</sup>, Maruschak A.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital № 1  
6, Zaleski Str., Novosibirsk, 630047, Russian Federation

<sup>2</sup> Regional Diagnostic Center  
6, Zaleski Str., Novosibirsk, 630047, Russian Federation

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University  
52, Krasniy Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To determine the features of cytokine status in ischemic stroke patients with hemorrhagic transformation and its importance in the evaluation of the clinical course and outcome of the disease.

**Materials and methods.** Three groups of patients were examined: 1st group – 66 patients with ischemic stroke without hemorrhagic transformation (IS w/o HT), mean age  $63,9 \pm 1,3$  years; 2nd group – 27 patients with ischemic stroke with hemorrhagic transformation (IS with HT), mean age  $65,9 \pm 2,5$  years; 3rd group – 65 patients with hemorrhagic stroke (HS), mean age  $58,8 \pm 1,6$  years. Determination of cytokine concentration (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , IL-1Ra, IL-10, IL-4) in blood serum was performed on the 1st, 2nd and 10th day of the stroke onset. The control group consisted of 55 – age and sex matched healthy donors.

**Results.** In the group with IS with HT the level of IL-1 $\beta$  on the 1st and 2nd day did not differ from the control values ( $p > 0,05$ ). In patients with IS with HT the lowest levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  were determined on the 1st, 2nd and 10th day of the stroke onset. On the contrary, the highest levels of IL-1Pa were determined on 1st, 2nd day and IL-4 on the 1st, and 10th day ( $p < 0,05$ ). Blood plasma levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-1Pa, IL-10 in the group of IS with HT depend on the level of neurological disability, pathogenic subtype of stroke and the volume of lesion. Correlations between the level of TNF- $\alpha$  and volume of lesion ( $r = -0,66$ ,  $p < 0,05$ ), level of IL-1 $\beta$  and NIHSS score ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), level of IL-1 $\beta$  and Barthel index ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,05$ ) in acute period of IS with HT were established.

**Conclusion.** Levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  are most significant in evaluation of the clinical course and functional outcome of IS with HT.

**Key words:** hemorrhagic transformation of ischemic stroke, clinical and neurological features, cytokine imbalance.

### REFERENCES

1. Batishcheva E.I., Kuznetsov A.N. Gemorragicheskaya transformatsiya infarcta golovnogo mozga: kliniko-nevrogicheskai variant, factory riska, prognosticheskoe znachenie [Hemorrhagic transformation of brain infarction: clinico-radiological options, risk factors, and prognostic value] // *Nevrogicheskii zhurnal – Neurological Journal*. 2008; 5: 29–34 (in Russian).
2. Khatri P., Lawrence R., Broderick J.P. Intracranial Hemorrhage Associated With Revascularization Therapies // *Stroke*. 2007; 38 (2): 431–440. doi: 10.1161/01.str.0000254524.23708.c9.

3. Malashkhiya Yu.A., Nodareishvili Z.G., Malashkhiya V.Yu. Mozg kak organ immuniteta [The brain as an organ of immunity] // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova – Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 1999; 9: 62–65 (in Russian).
4. An-Galle Ceulemans. Tine Zgavc, Ron Kooijman et al. The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia // *Neuroinflammation*. 2010; 7–74. doi: 10.1186/1742-2094-7-74.
5. Zhdanov G.N., Gerasimova M.M. Izuchenie sodержaniya provospalitel'nykh i protivovospalitel'nykh tsitokinov v syvorotke krovi bol'nyh v ostrom periode ischemicheskogo insulta [The study of the content of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in blood serum of patients in acute period of ischemic stroke] // *Tsitokiny i vospalenie – Cytokines and inflammation*. 2006, 1: 27–30 (in Russian).
6. Vila N., Castillo J., Dóvalos A. et al. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke // *Stroke*. 2003; 34 (3): 671–675. doi:10.1161.
7. Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ischemia golovnogogo mozga [Ischemia of the brain]. Moscow, Meditsina Publ., 2001: 328 (in Russian).
8. Prass K., Meisel C., Höflich C. et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation // *Journal of Experimental Medicine*. 2003; 198 (5): 725–736. doi: 10.1084/jem.20021098.
9. Galea J., Brough D. The role of inflammation and interleukin-1 in acute cerebrovascular disease // *Journal of Inflammation Research*. 2013; 6: 121–128. doi: 10.2147/jir.s35629.
10. Offner H., Vandenbark A.A., Hurn P.D. Effect of experimental stroke on peripheral immunity: CNS ischemia induces profound immunosuppression // *Neuroscience*. 2009; 158 (3): 1098–1111. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.05.033.
11. Abramov V.I. Integratiya immunnoy i nervnoy system [Integration of the immune and nervous systems]. Novosibirsk: Nauka, Sib. otdelenie Publ., 1991: 168 (in Russian).
12. Makarova V.I., Makarov A.I. Rol' tsitokinov v realizatsii vospalitel'noy reaktsii [The role of cytokines in realization of inflammatory response] // *E'kologiya cheloveka – Human Ecology*. 2008; 5: 31–35 (in Russian).

Received August 25.2016

Accepted June 30.2017

**Nikiforova Tatiana A.**, Neurologist, City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russian Federation.

**Doronin Boris M.**, DM, Professor, Department Chair of Neurology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation.

**Peskov Sergey A.**, DM, Professor of the Department of Hygiene and Bionomics, Novosibirsk State Medical University; Principal of the Laboratory Services, Novosibirsk Regional Diagnostic Center, Novosibirsk, Russian Federation.

**Maruschak Anastasia A.**, PhD, Head of the Department of 2-nd Neurological Department, City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russian Federation.

(✉) **Nikiforova Tatiana A.**, e-mail: tan.post@mail.ru.