

Оригінальна стаття

УДК 612.13: 616-002: 612.017.1: 616.133.33-009.12:616.13-007.64-001.5

Глоба М.В.¹, Лісяний М.І.², Цімейко О.А.¹, Бельська Л.М.²

¹ Відділ судинної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім.акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії ім.акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Дослідження цитокінового статусу у хворих у гострому періоді розриву інтракраніальної артеріальної аневризми.

Мета: дослідити зміни показників інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 у сироватці крові хворих у гострому періоді розриву інтракраніальної артеріальної аневризми (АА).

Матеріали та методи. У 37 хворих при розриві інтракраніальної АА досліджений рівень ІЛ-1 β , ІЛ-4 та ІЛ-6 у сироватці за допомогою імуноферментного аналізу: у 27 — у 1-4-ту добу від початку захворювання, у 22 — на 7-10-ту добу після крововиливу (в т.ч. у 10 — повторно). Клініко-інструментальні дослідження всім хворим проведені з використанням СКТ мозку, церебральної ангіографії (ЦАГ), ультрасонографії, за встановленими показаннями проведено мікрохірургічне виключення АА.

Результати. Рівень ІЛ у сироватці крові хворих з САК був вищим, ніж у контрольній групі, переважно на 7-10-ту добу після САК. Рівень ІЛ-6 був підвищений у 20-30 разів відносно такого у контрольній групі, достовірно збільшений на 7-10-ту добу при церебральному вазоспазмі (ВС) порівняно з таким у пацієнтів без ВС ($p < 0,05$). Вміст ІЛ-1 β та ІЛ-4 помірно збільшений у 2-5 разів від такого у контрольній групі, суттєво не відрізнявся у хворих з ВС та без нього. У хворих за тяжкої інвалідизації або летального кінця рівень ІЛ-6 був значно вищим як у перші 4 доби захворювання ($p < 0,05$), так і на 7-10-ту добу.

Висновки: Підвищення рівня ІЛ-1 β , ІЛ-4 та ІЛ-6 у перші 10 діб після розриву АА свідчить про активність запальних процесів, що обґрунтовує доцільність застосування протизапальної терапії. Встановлений зв'язок між підвищеним рівнем ІЛ-6 і наявністю церебрального ВС, а також тяжким перебігом захворювання є свідченням значущості цього цитокіну при САК.

Ключові слова: субарахноїдальний крововилив, церебральний вазоспазм, інтерлейкін-6, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-4.

Укр. нейрохірург. журн. — 2014. — №3. — С. 55-60.

Надійшла до редакції 16.04.14. Прийнята до публікації 17.06.14.

Адреса для листування: Глоба Марина Василівна, Відділ судинної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім.акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: m.globa@mail.ru

Вступ. Субарахноїдальний крововилив (САК) внаслідок розриву інтракраніальної артеріальної аневризми (АА) реєструють з частотою 9 на 100 000 населення, з широкими коливаннями від 2 до 20 на 100 000. Він є значною медичною проблемою у зв'язку з розвитком ускладнень, таких як повторний крововилив, церебральний вазоспазм (ВС), гідроцефалія та ін. [1, 2]. Одним з найбільш частих та тяжких ускладнень аневризматичного САК є церебральний ВС (констриктивно-стенотична артеріопатія), частота якого у гострому періоді становить 40-70%, прогресує після 3-4-ї доби захворювання, максимально — на 7-14-ту добу. Порушення мозкового кровообігу внаслідок ВС у 33% хворих клінічно проявляється відстроченими ішемічними розладами, у 15-30% спричиняє стійку інвалідизацію або смерть [1, 3].

У теперішній час механізм виникнення церебрального ВС недостатньо з'ясований. В основі патогенетичних процесів, що призводять до звуження просвіту судин, є гемоліз еритроцитів з виходом у кров оксигемоглобіну та продуктів його розпаду. Ключовим патогенетичним фактором ВС вважають

дисбаланс між виділенням оксиду азота (NO) та синтезом найбільш потужного вазоконстриктора — ендотеліну [3-5]. Вторинний каскад послідовних процесів активує механізми запалення та оксидантного стресу, збільшення синтезу колагену та якісні зміни стінки судин з формуванням артеріопатії [3].

Останнім часом у літературі поглиблено вивчають і висвітлюють запальні механізми при ішемічному та геморагічному інсульті [6, 7]. Гостра фаза запалення після судинної мозкової катастрофи супроводжується активацією резидентної мікроглії, астроцитів та макрофагів, що призводить до вивільнення надлишку анти- та прозапальних медіаторів. Продукція запальних медіаторів, зокрема, ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6, хемокінів, NO, форм активного кисню, активують загибель клітини, ведуть до порушення функціонування гематоенцефалічного бар'єру, поглиблюючи нейрональне ушкодження. Навпаки, активовані резидентні клітини можуть продукувати трофічні фактори, які, можливо, сприяють регенерації пошкодженої тканини, обмеженню зони ура-

ження. Значення деяких медіаторів запалення при інсульті досить добре вивчене (наприклад, руйнівний ефект прозапального цитокіну ІЛ-1 β при ішемічному ушкодженні мозку [8]), роль інших медіаторів вивчається.

Імунологічні аспекти є предметом досліджень і при САК, деякі публікації свідчать, що перебіг захворювання та поява церебрального ВС при САК асоціюються з активізацією запальних процесів та порушенням імунної відповіді [9]. Результати досліджень демонструють підвищений рівень прозапальних інтерлейкінів, С-реактивного протеїну, а також ефективність протизапальної терапії [10, 11]. В той же час, недостатньо вивчена роль антизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 в регуляції розвитку запальної реакції при САК.

Вивчення особливостей запального процесу при САК може бути спрямоване на пошук предикторів ВС і його ускладнень, визначення маркерів тяжкості перебігу захворювання.

Мета роботи: дослідити зміни прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6 та антизапального ІЛ-4 у сироватці крові хворих у гострому періоді розриву інтракраніальної АА, ускладненому церебральним ВС.

Матеріали і методи дослідження. Клініко-інструментальні дослідження проведені у 37 хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу за геморагічним типом внаслідок САК, спричиненого розривом АА головного мозку, яким проведено хірургічне лікування у 2011–2013 рр. Вік хворих від 26 до 68 років, у середньому (48,4 \pm 11,9) року, жінок — 16, чоловіків — 21. Всіх хворих лікували у гострому періоді САК (1–30 доба).

Комплекс методів дослідження, крім клінічних, включав інструментальні та лабораторні дослідження. Тяжкість стану при госпіталізації оцінювали за шкалою Всесвітньої федерації нейрохірургічних товариств (WFNS), стан пацієнтів наприкінці лікування — за шкалою виходу Глазго. Нейровізуалізуючі методи у всіх пацієнтів включали СКТ мозку, рентгеноконтрастну ЦАГ, за допомогою її встановлювали джерело САК — локалізацію і розміри АА, а також наявність ВС. Ультрасонографічне (УС) дослідження — дуплексне сканування з режимом кольорового доплерівського картування судин шиї та голови (діагностична система Sonoline G-50, Німеччина) і транскраніальну доплерографію (Multigon 500M, США) проводили всім хворим за стандартною методикою [2] після госпіталізації та в динаміці періопераційного періоду через кожні 2–3 доби, а у тяжко хворих — щоденно. Верифікацію ВС здійснювали на підставі встановлених доплерографічних критеріїв: для передніх відділів артеріального кола великого мозку — підвищення півкульового індексу кровотоку (R.Lindgaard) >3 та середньої лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) >120 см/с. Визначали градації легкого (I) ступеня ВС (середня ЛШК 100 см/с — 140 см/

с), помірного (II) (середня ЛШК 120 см/с — 200 см/с) та вираженого (III) ступеня ВС (середня ЛШК >200 см/с) [2]. На підставі даних клініко-інструментальних досліджень всім хворим встановлені показання до операції, спрямованої на усунення джерела САК, яку виконано шляхом мікрохірургічного виключення АА на 1–2-гу добу після госпіталізації.

Вміст цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-4) визначали за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів реагентів «ВЕКТОР-БЕСТ» (Росія). Матеріалом дослідження була сироватка крові хворих, яку забирали з периферичної вени до операції у 27 пацієнтів в 1–4-ту добу від епізоду САК, у 22 — на 7–10-ту добу від крововиливу (в 10 — до лікування та у 12 — повторно у післяопераційному періоді), а також сироватка крові 10 умовно здорових осіб такої само вікової групи.

Статистичну значущість відмінностей середніх величин визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. За результатами клініко-інструментальних досліджень в усіх хворих встановлені ознаки САК, у 23 — неускладненого типу, у решти — ускладненого паренхіматозним (у 8) або паренхіматозним і вентрикулярним (у 6) компонентами. Джерелом крововиливу була АА, локалізована в басейні ПМА — у 22 спостереженнях, ВСА — у 8, СМА — у 6. Тяжкість стану при госпіталізації за шкалою WFNS відповідала II ступеню у 19 хворих, III ступеню — у 6, IV — в 1 хворого. Церебральний ВС, встановлений за комплексом даних ЦАГ та УС, виявлений у 1–3 добу після крововиливу у 12 (32,4 %) хворих, на 7–14 добу — у 33 (89,1 %). За УС градаціями тяжкості спазм базальних сегментів мозкових артерій легкого ступеня реєстрували у 7 (18,9%) пацієнтів, помірної тяжкості — у 14 (37,8%), виражений — у 12 (32,4%), ознаки ВС були відсутні у 4 (10,8%) хворих.

Аналіз результатів дослідження рівня ІЛ проводили залежно від строків від початку захворювання, дослідження розподілені на 2 групи: у першу групу увійшли зразки, отримані на 1–4-ту добу від початку захворювання (27 спостережень), у другу групу — зразки, взяті на 7–10-ту добу від епізоду САК (22 спостереження). Рівень ІЛ-1 β у сироватці крові у контрольній групі був від 0 до 0,3 пг/мл, у середньому — (0,11 \pm 0,03) пг/мл. У хворих з САК рівень ІЛ-1 β майже не відрізнявся від такого у контрольній групі. У 1-й групі він становив від 0,1 до 0,9 пг/мл, середня — 0,26 \pm 0,04 пг/мл; у 2-й групі — від 0,1 до 3,1 пг/мл, у середньому — (0,42 \pm 0,11) пг/мл. Рівень ІЛ-1 β , таким чином, виявився вищим у порівнянні з таким у контрольній групі на другому тижні від початку захворювання (**табл. 1**).

Дослідження рівня ІЛ-4 у сироватці крові показало наступне. У контрольній групі він становив від

Таблиця 1. Рівень інтерлейкінів у сироватці хворих з САК

Групи	Рівень ІЛ, пг/мл (M±m)		
	1β	4	6
Група 1: 1 - 4 доба після САК (n=27)	0,26±0,04	0,46±0,10	28,08±9,91
Група 2: 7 -10 доба після САК (n=22)	0,42±0,11	0,77±0,21	41,68±15,10
Група контролю (n=10)	0,11±0,03	0,14±0,03	1,17±0,19
Порівняння групи 1 та групи контролю (t)	1,566	2,970 (p<0,05)	2,683 (p<0,05)
Порівняння групи 2 та групи контролю (t)	3,000 (p<0,05)	3,065 (p<0,05)	2,715 (p<0,05)
Порівняння груп 1 та 2 (t)	1,271	1,333	0,753

0 до 0,3 пг/мл, у середньому — (0,14±0,03) пг/мл. У гострому періоді САК в 1-й групі — від 0,1 до 2 пг/мл, у середньому — (0,46±0,10) пг/мл; у 2-й групі — від 0,1 до 2,8 пг/мл, у середньому — (0,77±0,21) пг/мл. Таким чином, вміст ІЛ-4 у сироватці хворих з САК був у 2-5 разів більший, ніж у контрольній групі, з тенденцією до наростання на другому тижні від маніфестації САК.

Дослідження рівня ІЛ-6 у сироватці крові свідчило про достовірне підвищення його у більшості хворих у гострому періоді САК: у 19 (70,3%) хворих 1-ї групи та у 18 (81,8%) — 2-ї групи. У контрольній групі він становив від 0,7 до 2,1 пг/мл, у середньому — (1,17±0,19) пг/мл. У 1-й групі — від 0,2 до 225 пг/мл, у середньому — (28,08±9,91) пг/мл; у 2-й групі — від 0,2 до 230 пг/мл, у середньому — (41,68±15,10) пг/мл. Також мало місце значне підвищення рівнів ІЛ-6 на другому тижні захворювання (**табл. 1**).

З метою пошуку взаємозв'язку між показниками неспецифічно-запальних процесів та розвитком церебрального ВС нами проведені зіставлення результатів дослідження рівня інтерлейкінів у сироватці з даними інструментальних досліджень (ЦАГ та УС), що характеризують наявність церебрального ВС. Для аналізу хворі об'єднані у дві підгрупи: пацієнти з ознаками помірного та вираженого ВС (II-III ступеня) — 36 і пацієнти без ознак ВС або з ознаками легкого ВС (0-I ступеня) — 13 спостережень.

Вміст ІЛ-1β достовірно не різнився у хворих з ВС помірного та вираженого ступеня відносно пацієнтів з ВС легкого ступеня або без нього у гострому періоді САК — відповідно (0,65±0,35) та (0,54±0,25) пг/мл. Відзначений лише більш високий рівень ІЛ-1β у хворих з ВС II-III ступеня відносно пацієнтів з ВС 0-I ступеня у 1-4-ту добу захворювання з різницею, близькою до достовірної (t=1,896, p<0,05) (**табл. 2**).

При зіставленні вмісту ІЛ-4 та характеру церебрального ВС зв'язок між ними не встановлений. Так, середній вміст ІЛ-4 у хворих за вираженого та помірного ВС становив (0,58±0,14) пг/мл, у хворих за легкого ВС або відсутності його — (0,53±0,17) пг/мл (**табл. 2**).

Аналіз рівнів ІЛ-6 та тяжкості церебрального ВС свідчив про збільшення цього цитокіну у хворих за вираженого та помірного ВС відносно пацієнтів з легким ВС або за його відсутності, різниця достовірна для зразків на 7-10-ту добу захворювання. У середньому вміст ІЛ-6 на 7-10-ту добу у хворих з ВС II-III ступеня тяжкості становив (49,34±16,12) пг/мл, 0-I ступеня — (7,29±1,70) пг/мл (t=2,595, p>0,05). Слід відзначити, що в динаміці захворювання на початку 2-го тижня у хворих за вираженого та помірного ВС мала місце тенденція до підвищення рівня ІЛ-6, а за легкого ВС або його відсутності — рівень ІЛ-6 знижувався (**табл. 2**).

Таблиця 2. Вміст цитокінів у хворих з САК залежно від тяжкості церебрального ВС

Показник	Групи хворих	Рівень ІЛ залежно від ВС, пг/мл (M±m)				t-критерій
		виражений та помірний (II-III)	n	легкий та відсутній (0-I)	n	
ІЛ-1β	1 (1-4 доба)	0,29±0,05	18	0,18±0,03	9	1,896
	2 (7-10 доба)	1,14±0,81	18	1,23±0,44	4	0,098
	В обох групах	0,65±0,35	36	0,54±0,25	13	0,261
ІЛ-4	1 (1-4 доба)	0,38±0,07	18	0,35±0,08	9	0,283
	2 (7-10 доба)	0,69±0,19	18	0,76±0,26	4	0,218
	В обох групах	0,58±0,14	36	0,53±0,17	13	0,229
ІЛ-6	1 (1-4 доба)	30,61±14,70	18	23,79±6,80	9	0,421
	2 (7-10 доба)	49,34±16,12	18	7,29±1,70	4	2,595*
	В обох групах	38,42±10,50	36	18,70±6,02	13	1,629

Примітка. * — різниця достовірна (p<0,05).

Для аналізу співвідношення вмісту цитокінів та тяжкості перебігу захворювання вивчені зміни показників у хворих з різною оцінкою за шкалою виходу Глазго у ранній післяопераційний період. Хворі розподілені на дві підгрупи: у підгрупу А включені 28 пацієнтів, які одужали (26) або з помірно вираженою інвалідизацією (2); у підгрупу Б — 9 хворих, з яких 5 — виписані зі значною інвалідизацією, 4 — померли. Рівень ІЛ-1 β та ІЛ-4 на 7–10-ту добу від епізоду САК недостовірно відрізнявся у хворих підгруп А і Б, показники були дещо вищими у хворих за значної інвалідизації або летального кінця. Рівень ІЛ-1 β на 7–10-ту добу захворювання у хворих підгрупи А становив (0,45 \pm 0,17) пг/мл, підгрупи Б — (0,73 \pm 0,25) пг/мл; ІЛ-4 — у підгрупах А і Б — відповідно (0,68 \pm 0,22) пг/мл та (1,08 \pm 0,52) пг/мл. Рівні ІЛ-1 β і ІЛ-4 визначені у ранні строки САК (1–4-та доба), майже не відрізнялись у хворих за різного виходу наприкінці лікування (табл. 3).

Аналіз рівнів ІЛ-6 залежно від тяжкості перебігу захворювання свідчив про його підвищення у хворих з незадовільними результатами лікування, як у сироватці, взятій наприкінці 1-го — на початку 2-го тижнів після крововиливу, так і у 1–4-ту добу захворювання. Так, у хворих підгрупи А вміст ІЛ-6 становив у 1–4 добу (19,9 \pm 9,25) пг/мл, на 7–9-ту добу — (36,3 \pm 10,1) пг/мл; у хворих підгрупи Б — (55,0 \pm 7,54) пг/мл — у 1–4-ту добу та (50,0 \pm 5,45) пг/мл — на 7–10-ту добу від епізоду САК, різниця достовірна ($p < 0,05$). Підвищення рівня ІЛ-6 вже у 1–4-ту добу у хворих за тяжкого перебігу захворювання свідчить про більш значну роль цього маркера у механізмі системної запальної відповіді при САК.

Отримані нами дані стосовно більш активної ролі ІЛ-6 у хворих з САК, а також з ознаками церебрального ВС співпадають з результатами інших дослідників. Так, у хворих з САК, ускладненим ВС, достовірно підвищується концентрація ІЛ, а саме, ІЛ-6, найбільш виражено за симптомного ВС,

ускладненого ішемією мозку [10]. Інші дослідники також відзначали підвищення рівня ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП-а у спинномозковій рідині (СМР) хворих у гострому періоді САК, що характеризували як постгеморагічну запальну відповідь [11]. За результатами досліджень зміни рівня ІЛ-6 у плазмі та лейкоцитоз передували розвитку відстроченої церебральної ішемії внаслідок ВС при САК [12]. Високий рівень ІЛ-6 асоціювався з несприятливими клінічними результатами за шкалою виходу Глазго та виникненням відстроченого ішемічного неврологічного дефіциту. Автори вважають, що, оскільки рівень ІЛ-6 значно вищий у ранній фазі захворювання, цей показник може бути корисним як параметр для моніторингу [13].

Більшу активність ІЛ-6 у хворих в гострому періоді аневризматичного САК можна пов'язати з синтезом його нервовою системою (мікроглією, астроцитами). Тенденція до більшого підвищення рівня ІЛ на 7–10-ту добу свідчить про незавершеність запальних процесів у цей період захворювання. Але така тенденція співпадає з динамікою церебрального ВС — його прогресування відзначають наприкінці першого – другому тижні від маніфестації САК, що не виключає взаємозв'язку між цими процесами. Подальше вивчення цих механізмів може бути проведене за результатами аналізу імунологічних показників у СМР хворих з САК. Результати досліджень, отримані на даному етапі, обґрунтовують доцільність призначення протизапальної терапії у гострому періоді розриву внутрішньочерепної АА.

Висновки.

1. Рівень прозапальних та протизапальних ІЛ у сироватці крові хворих у гострому періоді САК був вищим, ніж у контрольній групі. Рівень ІЛ-6 був підвищений у 70,3% обстежених у 1–4-ту добу та у 81,8% — на 7–10-ту добу захворювання у 20–30 разів відносно контрольної групи. Вміст ІЛ-1 β та ІЛ-4 у хворих з САК був помірно збільшений — у 2–5 разів

Таблиця 3. Рівень цитокінів у хворих залежно від виходу захворювання (шкала виходу Глазго)

Вихід хвороби	Рівень ІЛ-1 β , пг/мл (M \pm m)		t-критерій	Рівень ІЛ-4, пг/мл (M \pm m)		t-критерій	Рівень ІЛ-6, пг/мл (M \pm m)		t-критерій
	1 група, 1-4 доба	2 група, 7-10 доба		1 група, 1-4 доба	2 група, 7-10 доба		1 група, 1-4 доба	2 група, 7-10 доба	
Одужання, помірна інвалідизація (1 група, n=21) (2 група, n=17)	0,25 \pm 0,04	0,45 \pm 0,17	1,145	0,48 \pm 0,11	0,68 \pm 0,22	0,813	19,92 \pm 9,25	36,30 \pm 10,11	1,195
Значна інвалідизація, смерть (1 група n=6), (2 група, n=6)	0,27 \pm 0,09	0,73 \pm 0,25	1,010	0,38 \pm 0,25	1,08 \pm 0,52	1,211	55,03 \pm 7,54	50,03 \pm 5,45	
t-критерій	0,203	0,909		0,366	0,708		2,942*	1,195	

Примітка. * — різниця достовірна ($p < 0,05$).

від такого у контрольній групі. Рівень цитокінів мав тенденцію до більш значного підвищення на початку другого тижня від маніфестації САК.

2. Вміст ІЛ-6 відрізнявся у хворих за наявності та відсутності ВС: на 7–10-ту добу захворювання відзначене його збільшення у хворих за вираженого та помірного ВС та зменшення — за відсутності або легкого ВС ($p < 0,05$). Рівні ІЛ-1 β та ІЛ-4 достовірно не відрізнялись у хворих за наявності та відсутності церебрального ВС.

3. У хворих за тяжкого перебігу захворювання (за значної інвалідизації або летального кінця) рівень ІЛ-6 був підвищений як на другому тижні від епізоду САК, так і в перші 1–4 доби після крововиливу ($p < 0,05$). Це може свідчити про більшу значущість ІЛ-6 як маркера активності прозапальних процесів у ранній період САК у порівнянні з іншими цитокінами.

Список літератури

- Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid hemorrhage / J.B. Bederson, E. Sander Connolly Jr., H. Hunt Batjer [et al.] // *Stroke*. — 2009. — N40. — P.994–1025.
- Крылов В.В. Хирургия аневризм головного мозга / Под.ред. В.В.Крылова: в 3 т. Т. 1. — М., 2011. — 432 с.
- Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии / В. В. Крылов, С. А. Гусев, Г. П. Титова, А. С. Гусев. — М.: Аким, 2001. — 208 с.
- Kolias A. G. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches / A. G. Kolias, J. Sen, A. Bell // *J. Neurosci. Res.* — 2009. — V.87. — P. 1–11.
- Pluta R. Dysfunction of nitric oxide syntases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH/ R.M. Pluta // *Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment*; ed. by T. Kiris, J. H. Zhang. — Wien; New York: Springer Verlag, 2008. — P. 139–147.
- Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies/ R. Macrez, C. Ali, O. Toutirais, B. Le Mauff [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2011. — V.10, N5. — P.471–480.
- Xi G. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage/ G. Xi, R.F.Keep, J.T.Hoff // *Lancet Neurol.* — 2006. — N5. — P.53–63.
- Allan S.M. Interleukin-1 and neuronal injury/ S.M. Allan, P.J. Tyrrell, N.J. Rothwell // *Nat.Rev.Immunol.* — 2005. — N5. — P.629–640.
- Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Putative role of inflammation / A. S. Dumont, R. J. Dumont, M. M. Chow [et al.] // *Neurosurgery.* — 2003. — V.53, N1. — P. 123–135.
- Harrod C. G. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review / C. G. Harrod, B. R. Bendok, H. H. Batjer // *Neurosurgery.* — 2005. — V. 56, N4. — P. 633–654.
- Inflammatory cytokine cascade released by leukocytes in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage / T. Takizawa, T. Tada, K. Kitazava [et al.] // *Neurol. Res.* — 2001. — N23. — P.724–730.
- Inflammation as a predictor for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage/ C.J. McMahon, S. Hopkins, A.Vail [et al.] // *Acta Neurochir.* — 2013. — V.115. — P.77–80.
- Correlation among systemic inflammatory parameter, occurrence of delayed neurological deficits, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage/ C. Muroi, M. Hugelshofer, M. Seule [et al.] // *Neurosurgery.* — 2013. — V.72, N3. — P.367–375.

Глоба М.В.¹, Лисяний Н.І.², Цимейко О.А.¹, Бельская Л.Н.²¹ Отдел сосудистой нейрохирургии, Институт нейрохирургии им.акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина² Отдел нейроиммунологии, Институт нейрохирургии им.акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина**Исследование цитокинового статуса у больных в остром периоде разрыва интракраниальной артериальной аневризмы****Цель:** исследовать изменение уровня интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови больных в остром периоде разрыва интракраниальной артериальной аневризмы (АА).**Материалы и методы.** У 37 больных с разрывом интракраниальной АА исследован уровень ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке с помощью иммуноферментного анализа: у 27 — в 1–4-е сутки от манифестации заболевания, у 22 — на 7–10-е сутки после кровоизлияния (в т.ч. у 10 — повторно). Клинико-инструментальные исследования включали СКТ мозга, церебральную ангиографию, ультрасонографию, в соответствии с показаниями проведено микрохирургическое выключение АА.**Результаты.** Уровень в сыворотке больных с САК был выше, чем в контрольной группе, преимущественно на 7–10-е сутки от эпизода САК. Средний уровень ИЛ-6 был повышен в 20–30 раз относительно такового в контрольной группе, имело место достоверное увеличение его на 7–10-е сутки заболевания у больных с церебральным ВС по сравнению с пациентами без ВС ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-1 β и ИЛ-4 был умеренно повышен в 2–5 раз относительно такового в контрольной группе и существенно не различался у больных с ВС и без него. У больных при тяжелой инвалидизации или летальном исходе уровень ИЛ-6 были значительно выше как в первые 4 сут заболевания ($p < 0,05$), так и на 7–10-е сутки.**Выводы:** Повышение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-6 в первые 10 сут после разрыва АА свидетельствует об активности воспалительных процессов в этот период, обосновывает целесообразность применения противовоспалительной терапии. Установленная связь между повышением уровня ИЛ-6 и наличием церебрального ВС, а также тяжелым течением заболевания свидетельствует о значимости этого цитокина при САК.**Ключевые слова:** субарахноидальное кровоизлияние, церебральный вазоспазм, интерлейкин-6, интерлейкин-1 β , интерлейкин-4.**Укр. нейрохірург. журн. — 2014. — №3. — С. 55-60.**

Поступила в редакцию 16.04.14. Принята к публикации 17.06.14.

Адрес для переписки: Глоба Марина Васильевна, Отдел сосудистой нейрохирургии, Институт нейрохирургии им.акад. А.П.Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: m.globa@mail.ru**Globa M.V.¹, Lisyany N.I.², Tsymeiko O.A.¹, Belska L.M.²**¹ Vascular Neurosurgery Department, Institute of Neurosurgery named after academician AP Romodanov, NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine² Neuroimmunology Department, Institute of Neurosurgery named after academician AP Romodanov, NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine**Investigation of the cytokine status in patients during the acute period of intracranial arterial aneurysm rupture****Objective:** Analyze the changes of -1 β , -4, -6 interleukin indices in blood serum of patients during the acute period of intracranial arterial aneurysm (AA) rupture.**Materials and methods:** Levels of -1 β , -4, -6 interleukins in the serum were analyzed in 37 patients during the acute period of intracranial arterial aneurysm (AA) rupture with the help of immune-enzyme analysis: in 27 patients on the 1–4th day since the manifestation of the disease; in 22 patients — on the 7–10th day after the haemorrhage (in 10 — recurrent). Clinical and instrumental examination of all the patients included brain CCT, cerebral angiography, ultrasonography; microsurgical exclusion of aneurysm was carried out according to indications.**Results:** The interleukin indices in the serum of patients with SAH were higher than those in the control group mainly on the 7–10th day after the SAH episode. The interleukin-6 level was 20–30 times higher compared to the average index of the control group. There was a reliable increase of its level in patients with cerebral vasospasm (VS) compared to those without VS ($p < 0,05$). The interleukins-1 β and -4 indices were moderately (2–5 times) increased in comparison with those in the control group, they did not differ significantly in patients with VS and without it. In patients likely to have grave incapacitation or fatal outcome interleukin-6 levels were significantly higher both during the first 4 days of the disease ($p < 0,05$), and on the 7–10th day.**Conclusions:** The increased levels of -1 β , -4 та -6 interleukins during the first 10 days after AA rupture indicate that there exist active inflammatory processes in this period of the disease, which gives grounds for the use of antiinflammatory therapy. A connection established between the increase of interleukin-6 level, presence of cerebral VS, as well as severity of the disease may be evidence of this cytokine's significance in SAH.**Key words:** subarachnoid haemorrhage, cerebral vasospasm, interleukin-6, interleukin-1 β , interleukin-4.**Ukr Neyrokhir Zh. 2014; 3: 55-60.**

Received, April 16, 2014. Accepted, June 17, 2014.

Adress for correspondence: Maryna Globa, Vascular Neurosurgery Department, Institute of Neurosurgery named after academician AP Romodanov, 32 Platona Mayborody St, Kiev Ukraine, 04050, e-mail: m.globa@mail.ru