

ДИНАМІКА ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 ЯК ВІЯВ ІМУНОЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ПРИ АНЕВРИЗМАТИЧНОМУ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОМУ КРОВОВИЛИВІ

В.М. ШЕВАГА, А.М. НЕТЛЮХ, Д.В. ЩИБОВИК, Я.І. ДІЖАК

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Мета — вивчити динаміку маркерів імунотривної реакції (цитокінів); установити патогенетичне і прогностичне значення рівня ІЛ-6 при геморагічному інсульті.

Матеріали і методи. Обстежено 27 пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом (САК) унаслідок розривів артеріальних аневризм різної локалізації, підтвердженим інструментальними методами. Із цієї групи виділено 11 пацієнтів з несприятливим перебігом захворювання (розвиток вторинної ішемії головного мозку або смерть пацієнта внаслідок ішемічних ускладнень САК). Рівень ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів визначали на 1–3, 7 і 14-у добу гострий період інсульту.

Результати. Рівень ІЛ-6 на 1-шу–3-ю добу захворювання становив $(5,2 \pm 1,7)$ пг/мл, при цьому він був недостовірно ($p=0,1$) підвищеним порівняно з контролем ($(1,9 \pm 0,1)$ пг/мл). На 7-у добу цей показник становив $(7,6 \pm 1,8)$ пг/мл і був достовірно ($p < 0,01$) підвищеним порівняно з контролем. Після 14-ї доби спостерігали зниження рівня ІЛ-6 майже вдвічі порівняно з 4–13-ю добою — до $(4,0 \pm 0,6)$ пг/мл. На 1-шу–3-тю добу виявлено різний рівень ІЛ-6 залежно від перебігу САК. За несприятливого перебігу він становив $(3,8 \pm 0,5)$ пг/мл, тоді як у разі сприятливого перебігу був достовірно ($p < 0,05$) вищим ($(10,6 \pm 2,2)$ пг/мл). Сприятливий перебіг на 7-у добу супроводжувався достовірним ($p < 0,05$) зниження вмісту ІЛ-6 порівняно з 1–3-ю добою, несприятливий, навпаки, достовірним ($p < 0,05$) збільшенням його втрічі.

Висновки. При геморагічному інсульті спостерігається виражена імунотривна реакція, яка виявляється підвищенням рівня ІЛ-6 у динаміці гострого періоду захворювання. Достовірне зростання вмісту ІЛ-6 на 4–13-ту добу порівняно з 1–3-ю добою може бути додатковим критерієм для прогнозу ризику вазоспазму і вторинного ішемічного ушкодження мозку при САК. При геморагічному інсульті зростання рівня ІЛ-6 має різноспрямовану дію: у 1-шу–3-тю добу переважає його протизапальний ефект, а на 7-му добу — прозапальний.

Ключові слова: субарахноїдальний крововилив, артеріальна аневризма, інтерлейкін-6, церебральний вазоспазм.

Нетлюх Андрій Михайлович
кандидат медичних наук
доцент кафедри невропатології і нейрохірургії ФПДО
ЛНМУ ім. Данила Галицького, лікар-рентгенолог відділу
інтервенційної радіології комунальної міської клінічної
лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова
Адреса: 79060, м. Львів, вул. Наукова, буд. 9, кв. 45
Тел. дом.: (032) 230-67-72
Тел. роб.: (032) 224-91-44
Тел. моб.: (067) 934-63-93
E-mail: romaivanova-mail@rambler.ru

Останніми роками при дослідженні патогенезу церебрального ішемічного інсульту значну увагу приділяють патобіохімічним змінам, які відіграють провідну роль у процесах раннього та віддаленого ушкодження мозкової тканини [1]. Досі невідомо, інтерлейкін-6 (ІЛ-6) — це патогенетичний чинник інфаркту мозку чи біомаркер запального ушкодження ЦНС, або ушкодження будь-якої іншої локалізації [7].

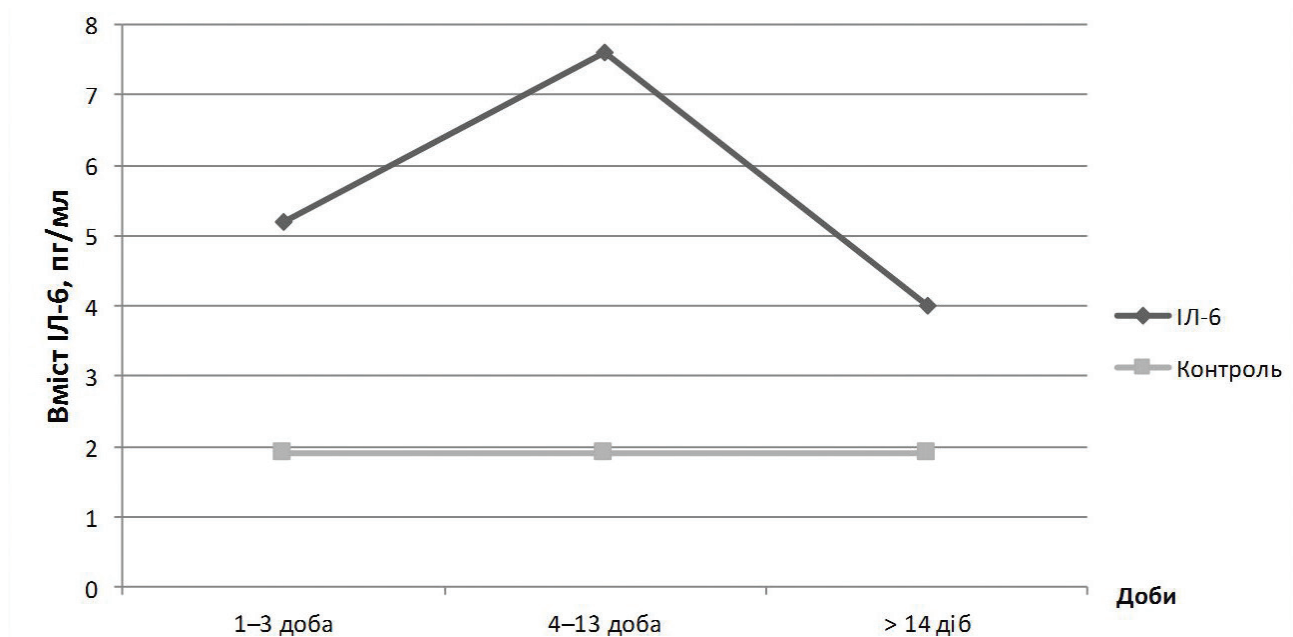


Рис. 1. Рівень ІЛ-6 у різні строки після геморагічного інсульту

Інтерлейкіни є імуномодуляторами, які регулюють в імунній системі події, що відбуваються на клітинному рівні. Локалізована імунна відповідь тканини головного мозку спричиняє підвищення рівня імуномодуляторів (цитокінів) [4]. Як установили деякі автори [2, 5], ІЛ-6 має декілька прозапальних ефектів, котрі можуть бути відповідальними за запуск і розвиток раннього запального ушкодження мозку та його судин. Інтерлейкін-6 також виявляє нейротрофічний [3] і протизапальний ефекти [6], які відіграють певну роль при церебральній ішемії.

Досі не з'ясовано, чи існує залежність між вмістом периферичних маркерів запалення і тяжкістю інсульту та об'ємом вогнища інфаркту. Деякі автори [7, 8] зазначають, що концентрація ІЛ-6 є незалежним чинником прогнозу раннього погіршення неврологічного статусу при ішемічному інсульті, а значно підвищений рівень ІЛ-6 асоціюється з підвищеною смертністю протягом року після ішемічного інсульту.

Установлено [4], що пік підвищення вмісту ІЛ-6 при субарахноїдальному крововиливі (САК) спостерігається на 6-ту добу. Збільшення концентрації деяких цитокінів, зокрема ІЛ-6, у сироватці крові, може призвести до розвитку запалення [4], яке своєю чергою може посилити нейрональне ушкодження при вторинній ішемії головного мозку.

Таким чином, доведено високу діагностичну і прогностичну цінність рівня ІЛ-6 при ішемічному інсульті. Установлено тісний зв'язок між розвитком вазоспазму, ішемією головного мозку і порушенням гомеостазом цитокінів при САК. Проте в літературі ми не знайшли публікацій щодо динаміки змін цитокінів при САК залежно від перебігу захворювання, що дало б змогу розробити додаткові прогностичні біомаркери ушкодження головного мозку. Малоімовірним є проникнення ІЛ-6 крізь гематоенцефалічний бар'єр при САК [4], оскільки не виявлено кореляції між його вмістом у сироватці крові та у лікворі. На нашу думку, концентрація ІЛ-6 у сироватці крові є найкращим маркером загальної імунозапальної реакції організму на САК та вторинну ішемію головного мозку.

Мета дослідження

Вивчити динаміку маркерів імунозапальної реакції (цитокінів); установити патогенетичне і прогностичне значення рівня ІЛ-6 при геморагічному інсульті.

Матеріали та методи

Обстежено 27 пацієнтів із САК унаслідок розривів артеріальних аневризм різної локалізації, підтвердженим інструментальними методами. Із цієї групи виділено 11 пацієнтів з

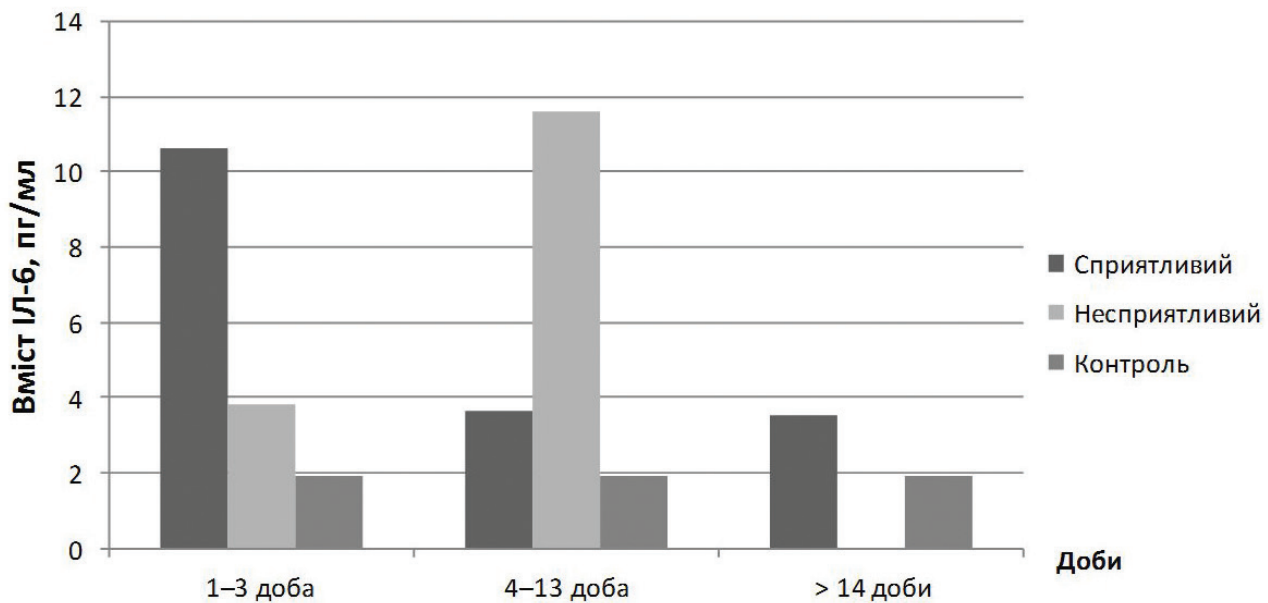


Рис. 2. Рівень ІЛ-6 у різні строки після травми залежно від перебігу САК

несприятливим перебігом захворювання (розвиток вторинної ішемії головного мозку або смерть пацієнта внаслідок ішемічних ускладнень САК).

Рівень ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів визначали з використанням набору реагентів «ИНТЕРЛЕЙКИН-6 – ИФА-БЕСТ» А-8768 (Росія). Проведено групування результатів залежно від строку появи, піка та зникнення вазоспазму (1-ша–3-тя, 4–12-та і 14–30-та доба після САК).

Контрольну групу склали хворі з нерозірваними аневризмами судин головного мозку.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Statistica 6,0.

Результати та обговорення

Рівень ІЛ-6 на 1-шу–3-ю добу захворювання становив ($5,2 \pm 1,7$) пг/мл, при цьому він був недостовірно ($p=0,1$) підвищеним порівняно з контролем ($(1,9 \pm 0,1)$ пг/мл). На 4–13-ту добу цей показник становив ($7,6 \pm 1,8$) пг/мл і був достовірно ($p<0,01$) підвищеним порівняно з контролем. Після 14-ї доби спостерігали зниження рівня ІЛ-6 майже вдвічі порівняно з 4–13-ю добою — до ($4,0 \pm 0,6$) пг/мл (рис. 1).

На 1-шу–3-тю добу виявлено різний рівень ІЛ-6 залежно від перебігу САК. Так, за несприятливого перебігу він становив ($3,8 \pm 0,5$) пг/мл, тоді як за сприятливого — був достовірно ($p<0,05$) вищим ($(10,6 \pm 2,2)$ пг/мл).

На 4–13-ту добу також зафіксовано достовірну ($p<0,05$) різницю між показниками осіб з різним перебігом САК. За несприятливого перебігу рівень ІЛ-6 був достовірно ($p<0,02$) вищим порівняно з контролем ($(11,6 \pm 2,9)$ пг/мл), а за сприятливого — цей показник становив ($3,6 \pm 0,8$) пг/мл, і був недостовірно ($p>0,05$) підвищеним порівняно з контролем (рис. 2).

Як видно з даних рис. 2, сприятливий перебіг САК супроводжувався достовірним ($p<0,05$) зниженням рівня ІЛ-6 на 4–13-ту добу порівняно з 1–3-ю, а у разі виникнення вторинного ішемічного ушкодження головного мозку — достовірним ($p<0,05$) збільшенням вмісту ІЛ-6 утриті, що призводило до несприятливого перебігу САК.

Аналіз отриманих даних виявив, що вже з 1-ї доби після розвитку САК мало місце суттєве (в 2,7 разу порівняно з контролем) підвищення рівня ІЛ-6.

Як зазначено вище, Ramadori G. et al. [5] відзначали декілька прозапальних ефектів ІЛ-6, які вважали відповідальними за запуск і розвиток раннього запального ушкодження мозку та його судин. За нашими даними, у пацієнтів із САК спостерігається значна запальна реакція у 1-шу–3-тю добу у відповідь на крововилив, достовірно активніша при сприятливому перебігу, що можна розцінити як захисну реакцію, котра при розвитку в подальшому тяжкої вторинної ішемії в цей термін є пригніченою. З робіт Gruol D.L. et al. відомо

[3], що ІЛ-6 виявляє певний нейротрофічний ефект, а Schindler R. et al. [6] указують на протизапальні ефекти ІЛ-6, які можуть мати захисне значення. Згідно з нашими даними, це зменшення вазоспазму і вторинної церебральної ішемії. Підвищення вмісту деяких цитокінів, зокрема ІЛ-6, у сироватці крові, може призвести до розвитку запалення [4], яке спричиняє поглиблення нейронального ушкодження при ішемії [5]. Стійке достовірне триразове підвищення рівня ІЛ-6, яке спостерігали на 4–13-ту добу, стає чинником патогенезу спазму мозкових судин при несприятливому перебігу захворювання. Відзначено [4], що пік підвищення вмісту ІЛ-6 при САК має місце на 6-ту добу. Пік запальної реакції в наших хворих з несприятливим перебігом збігається у часі із загальновизнаними термінами розвитку та піку вазоспазму і виникнення вторинної ішемії мозку при САК. При ішемічному інсульті деякі автори [7, 8] виявили прогностичну цінність високих концентрацій ІЛ-6 щодо погіршення неврологічного статусу та смерті. В наших спостереженнях достовірне підвищення концентрації ІЛ-6 на 1-шу–3-тю добу зафіксовано при сприятливому результаті лікування, що, з одного боку, є виявом запальної відповіді на крововилив у порожнину черепа, а з другого — свідчить про переважно нейротрофічну і протизапальну дію цього імунотулювального цитокіну в досліджуваній

строк. Достовірне підвищення рівня ІЛ-6 на 4–13-ту добу асоціювалося з несприятливим результатом лікування, що, на нашу думку, вказує не лише на тяжку, тривалу системну запальну реакцію, яка набуває патологічного характеру при геморагічному інсульті, а й на роль прозапального ефекту ІЛ-6 у патогенезі вазоспазму і віддаленого ішемічного ушкодження мозку з одного боку, та на залежність рівня концентрації ІЛ-6 від тяжкості зазначених ускладнень — з іншого.

Висновки

1. При геморагічному інсульті спостерігається виражена імунотулювальна реакція, яка виявляється підвищенням рівня ІЛ-6 у динаміці гострого періоду захворювання.
2. Високі концентрації ІЛ-6 зафіксовано на 4–13-ту добу після САК за несприятливого перебігу геморагічного інсульту.
3. Достовірне зростання рівня ІЛ-6 на 4–13-ту добу порівняно з 1–3-ю добою може слугувати додатковим критерієм для прогнозу ризику вазоспазму і вторинного ішемічного ушкодження мозку при САК.
4. При геморагічному інсульті зростання рівня ІЛ-6 має різноспрямовану дію: у 1-шу–3-тю добу переважають його протизапальні (саногенетичні), а після 4-ї доби — прозапальні (патогенетичні) ефекти.

Список літератури

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
2. Allan S.M., Rothwell N.J. Cytokines and acute neurodegeneration // *Nat Rev Neurosci.* — 2001. — N 2. — P. 734–744.
3. Gruol D.L., Nelson T.E. Physiological and pathological roles of interleukin-6 in the central nervous system // *Mol Neurobiol.* — 1997. — N 15. — P. 307–339.
4. MacDonald R. Cerebral vasospasm: advances in research and treatment. — Thieme, 2005. — 333 p.
5. Ramadori G., Christ B. Cytokines and the hepatic acute-phase response // *Semin Liver Dis.* — 1999. — N 19. — P. 141–155.
6. Schindler R., Mancilla J., Endres S. et al. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF // *Blood.* — 1990. — N 75. — P. 40–47.
7. Smith C.J., Hedley C.A., Emsley C.M. et al. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome // *BMC Neurol.* — 2004. — Vol. 4, N 2.
8. Vila N., Castillo J., Dávalos A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke // *Stroke.* — 2000. — Vol. 31. — P. 2325–2329.

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКОМ СУБАРАХНОИДАЛЬНОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ

В.Н. ШЕВАГА, А.М. НЕТЛЮХ, Д.В. ЩЫБОВЫК, Я.И. ДИЖАК

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов

Цель — изучить динамику маркеров аутоиммунной реакции (цитокинов); установить патогенетическое и прогностическое значение уровня ИЛ-6 при геморрагическом инсульте.

Материалы и методы. Обследовано 27 пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) вследствие разрыва артериальных аневризм различной локализации, подтвержденного инструментальными методами. Из этой группы выделено 11 пациентов с неблагоприятным течением заболевания (развитие вторичной ишемии головного мозга или смерть пациента вследствие ишемических осложнений САК). Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов определяли на 1–3, 7 и 14-е сутки острого периода инсульта.

Результаты. Уровень ИЛ-6 на 1-е–3-и сутки заболевания составлял $(5,2 \pm 1,7)$ пг/мл, при этом он был недостоверно ($p = 0,1$) повышенным по сравнению с контролем ($(1,9 \pm 0,1)$ пг/мл). На 7-е сутки этот показатель составлял $(7,6 \pm 1,8)$ пг/мл и был достоверно ($p < 0,01$) повышен по сравнению с контролем. После 14-го дня наблюдали снижение уровня ИЛ-6 почти вдвое по сравнению с 4–13-ми сутками — до $(4,0 \pm 0,6)$ пг/мл, на 1-е–3-и сутки выявлен разный уровень ИЛ-6 в зависимости от течения САК. При неблагоприятном течении он составлял $(3,8 \pm 0,5)$ пг/мл, тогда как при благоприятном был достоверно ($p < 0,05$) выше ($(10,6 \pm 2,2)$ пг/мл). Благоприятное течение на 7-е сутки сопровождалось достоверным ($p < 0,05$) снижением содержания ИЛ-6 по сравнению с 1–3-ми сутками, а неблагоприятное, наоборот, достоверным ($p < 0,05$) трехкратным его увеличением.

Выводы. При геморрагическом инсульте наблюдалась выраженная иммунновоспалительная реакция, которая проявлялась повышением уровня ИЛ-6 в динамике острого периода заболевания. Достоверное повышение данного показателя на 4-е–13-и сутки по сравнению с 1–3-ми может служить дополнительным критерием для прогноза риска вазоспазма и вторичного ишемического повреждения мозга при САК. При геморрагическом инсульте повышение уровня ИЛ-6 имеет разнонаправленное действие: в 1-е–3-и сутки преобладает его противовоспалительный эффект, а на 7-е сутки — провоспалительный.

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, артериальная аневризма, интерлейкин-6, церебральный вазоспазм.

DYNAMICS OF INTERLEUKIN-6 LEVEL OBSERVED ON ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE AS DISPLAY OF IMMUNE-INFLAMMATORY RESPONSE

V.M. SHEVAGA, A.M. NETLYUKH, D.V. SHCHYBOVYK, YA.I. DIZHAK

Lviv National Medical University named after Danylo Halitsky, Lviv

The objective — to set the dynamics of level of cytokines as markers of inflammatory and immune reaction at a hemorrhagic stroke, its' diagnostic and prognostic value.

Materials and methods. It is inspected 27 patients with a hemorrhagic stroke caused by a rupture of arterial aneurysms of different localization. 11 patients with unfavorable course of disease are selected, when the secondary cerebral ischemia or death of patient appeared as a result of ischemic complications of subarachnoid hemorrhage. The determination of interleukine-6 (IL-6) was conducted in the blood serum of patients on 1st–3rd, 7th and 14th days of acute stroke period.

Results. The level of IL-6 on 1st–3rd days of disease was $(5,2 \pm 1,7)$ pg/ml, being unreliable ($p=0,1$) enhanceable by comparison to control ($(1,9 \pm 0,1)$ pg/ml). On 7th day the level of IL-6 made $(7,6 \pm 1,8)$ pg/ml and was reliably ($p < 0,01$) elevated by comparison to control. On 14th day there was a decline of level of IL-6 almost twice by comparison to 7th day down to $(4,0 \pm 0,6)$ pg/ml. On 1st–3rd days at favourable course of hemorrhagic stroke a level of IL-6 was certainly ($p < 0,05$) higher and made $(10,6 \pm 2,2)$ pg/ml, while at unfavorable outcome this index consisted $(3,8 \pm 0,5)$ pg/ml. Favourable course on 7th days is accompanied by the reliable ($p < 0,05$) decline of IL-6 level comparing with 1st–3rd days, and unfavorable, on the contrary, reliable ($p < 0,05$) by three-fold growth of IL-6 in this term.

Conclusions. There are noted high concentrations of IL-6 at hemorrhagic stroke. Reliable elevation of IL-6 on 7th day after a hemorrhagic stroke on comparison to period 1st–3rd days can serve as the additional criterion of prognosis of vasospasm appearance and delayed ischemic brain damage. Elevation of IL-6 level has different action with prevalence of it's anti-inflammatory effect on 1st–3rd days, and mostly pro-inflammatory effect — on 7th days after hemorrhagic stroke.

Key words: subarachnoid hemorrhage, arterial aneurysm, interleukin-6, cerebral vasospasm.