УДК 616.831-005.1-02:616.133-007.64-001.43]-07:616.155.3-097.37-07

В.М. ШЕВАГА[1], А.М. НЕТЛЮХ[1], М.С. БІЛОБРИН[1], Н.В. МАТОЛІНЕЦЬ[1], І.О. КУНІНА[2]
[1]Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
[2]Комунальна міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова

Гуморальні фактори запалення та стан стрес-реалізуючої системи при геморагічному інсульті на ґрунті розривів артеріальних аневризм

Реакції імунонейроендокринної системи, які проявлялись підвищенням рівня прозапальних цитокінів, гіперкортизолізмом, низьким Т3-синдромом, досліджувало чимало авторів при сепсисі, політравмі, серцево-судинній патології, у гострому періоді ЧМТ [4, 6, 14]. В умовах гострого стресу у відповідь на ушкодження головного мозку виникає реакція імунонейроендокринної системи [5], в основі якої лежить активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової та симпатоадреналової осей [7].

Під час стрес-реакції головними ефекторними гормонами є глюкокортикоїди та катехоламіни, між вивільненням яких існують позитивні зворотні зв'язки. Відомо, що при дизрегуляційній патології патофізіологічні каскади стрес-реакції призводять до ушкодження клітин [8]. З сучасних позицій, як зазначають *N. Plotnikoff* та співавт. [16], активацію стрес-реалізуючої імунонейроендокринної системи пов'язують із дією прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β) та фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α), які діють безпосередньо на нейросекреторні клітини гіпоталамуса, стимулюючи синтез і вивільнення кортиколіберину, а потім – адренокортикотропного гормону (АКТГ) і тим самим спричинюють активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі. Результатом активації цієї осі є підвищення рівня кортикостероїдів, насамперед кортизолу.

Сьогодні значна увага в патогенезі церебрального ішемічного інсульту приділяється патобіохімічним змінам, які відіграють провідну роль у процесах раннього та відстроченого ушкодження мозкової тканини [1]. Стрес-реакція на ішемічне ушкодження головного мозку, яка первинно є адаптаційною, незабаром починає брати участь у механізмах патологічного процесу. Надмірні гормональні зміни спричинюють комплекс циркуляторних і метаболічних порушень [7, 11], замикаючи патобіохімічні кола гострої судинної мозкової недостатності.

Як зазначають Craig J. Smith et al. [15], невирішеним залишається запитання, чи має інтерлейкін-6 (ІЛ-6) пряме відношення до патогенезу інфаркту мозку, чи є просто маркером запального ушкодження ЦНС або ушкодження будь-якої іншої локалізації. Як встановили автори [9, 18], ІЛ-6 має кілька прозапальних ефектів, котрі можуть бути відповідальними за запуск і розвиток раннього запального ушкодження мозку та його судин. Окрім цього, рівень ІЛ-6 регулюється та стимулюється прозапальними цитокінами, інтерлейкіном 1-β (ІЛ-1β) та ФНП-α [13]. При дослідженні системи тригерних прозапальних цитокінів рівень ІЛ-1β у хворих на ішемічний інсульт виявився достовірно вищим за контрольні значення [3]. З іншого боку, ІЛ-6

© Шевага В.М., Нетлюх А.М., Білобрин М.С. та ін., 2013

також проявляє нейротрофічний [12] та протизапальний ефекти [10], котрі можуть мати значення при церебральній ішемії.

Важливим питанням, на думку ряду авторів, залишається те, чи співвідносяться незалежно периферичні маркери запалення з тяжкістю інсульту і об'ємом вогнища інфаркту. N.Vila та співавтори [17] зазначають, що концентрація ІЛ-6 є незалежним фактором прогнозу раннього погіршення неврологічного статусу при ішемічному інсульті. Пікова концентрація ІЛ-6 понад 30,5 пг/мл, згідно з даними Craig J. Smith et al. [15], була пов'язана з підвищеною смертністю протягом 12 місяців після ішемічного інсульту.

ІЛ-6 діє як потужний активатор гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, а глюкокортикоїди регулюють його секрецію за принципом негативного зворотного зв'язку. Окрім цього, секреція ІЛ-6 посилюється під впливом стресу і регулюється катехоламінами за принципом позитивного зворотнього зв'язку [19].

Таким чином, встановлений тісний зв'язок між гомеостазом гормонів та цитокінів при низці захворювань, зокрема при ішемічному інсульті, й доведена висока діагностична та прогностична цінність відповідних біохімічних параметрів. Проте в літературі ми не знайшли досліджень динаміки змін гормонів кори наднирників та цитокінів при субарахноїдальному крововиливі (САК) залежно від розвитку клінічного вазоспазму та вторинного ішемічного ушкодження головного мозку.

Мета дослідження – простежити за динамікою рівня цитокінів і глюкокортикоїдів як маркерів запальної та стресової реакції, при геморагічному інсульті, визначити їх діагностичне та прогностичне значення.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 27 хворих з геморагічним інсультом на ґрунті розривів артеріальних аневризм різної локалізації. З даної групи виділено 11 пацієнтів з несприятливим перебігом захворювання, коли розвивалась вторинна ішемія головного мозку або смерть пацієнта внаслідок ішемічних ускладнень субарахноїдального крововиливу. На 1–3, 7 та 14-у доби гострого періоду визначали екскрецію продуктів метаболізму глюкокортикоїдів – 17-кетогенних стероїдів (17-КГС) – методом *Norymberski* в модифікації Ю.В. Кулачковського і Б.С. Мар'єнка (1964), та рівня ІЛ-6 в сироватці крові пацієнтів з використанням набору реагентів «ИНТЕРЛЕЙКИН-6 – ИФА-БЕСТ» А-8768. Статистичну обробку даних виконували за допомогою програми *Statistica 6,0*.

Результати дослідження та їх обговорення. При дослідженні вмісту 17-КГС у добовій сечі хворих з геморагічним інсультом було помічено, що на 1–3-ю добу їх вміст в середньому становив 156,8±2,1 мкмоль/добу, достовірно підвищуючись порівняно з контролем (50,8±3,6 мкмоль/л, $p<0,05$).

На 7-у добу рівень 17-КГС в сечі знижувався, хоча достовірної різниці відносно до 1–3-ї доби не спостерігали ($p>0,05$). У цей період часу добова екскреція 17-КГС становила 154,9±4,2 мкмоль/добу. Відносно контролю це значення було достовірно ($p<0,001$) вищим.

Тенденція до зниження добової екскреції 17-КГС утримувалася на 14-у добу при достовірній різниці відносно до 1–3-ї та 7-ї діб ($p<0,001$). У цей період часу добова екскреція 17-КГС становила 98,3±2,4 мкмоль/добу. Відносно контролю це значення залишалося достовірно вищим ($p<0,05$) (рис. 1).

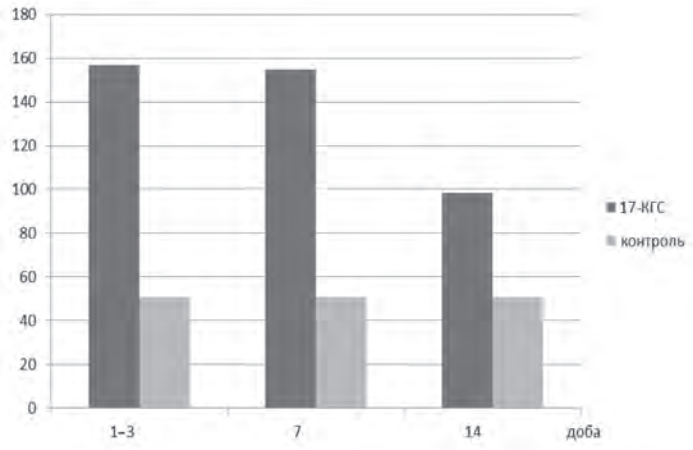

Рис. 1. Динаміка рівня 17-КГС (мкмоль/л) у хворих з геморагічним інсультом

Проаналізовано біохімічний профіль у 11 пацієнтів, які померли внаслідок геморагічного інсульту. При порівнянні вмісту в сечі 17-КГС на 1–3-ю добу захворювання з контролем у пацієнтів I (ті, що вижили) і II (ті, що померли) груп його значення було достовірно вищим ($p<0,001$) і становило відповідно 150,5±2,4 мкмоль/добу і 165,4±1,6 мкмоль/добу. Рівень 17-КГС у сечі пацієнтів I групи, тобто тих, що вижили, був достовірно ($p<0,001$) нижчим, ніж у пацієнтів II групи (рис. 2).

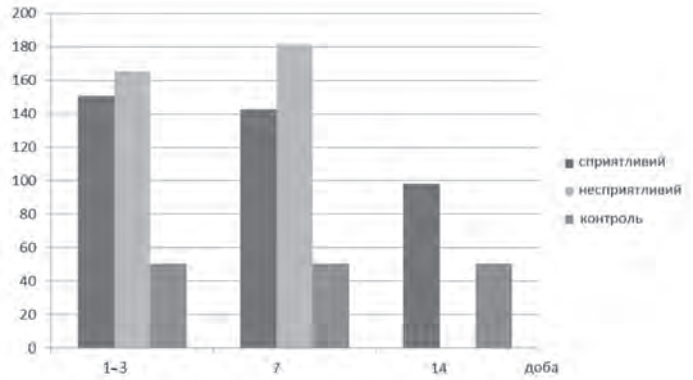

Рис. 2. Рівень 17-КГС (мкмоль/л) у хворих з геморагічним інсультом залежно від перебігу захворювання

Як свідчить рис. 2, на 7-у добу захворювання спостерігалося достовірне (порівняно з 1–3-ю добою) зниження рівня 17-КГС у I групі досліджуваних ($p<0,05$) та істотне його підвищення у пацієнтів II групи ($p<0,001$). Порівняно з контролем ці значення залишалися достовірно вищими ($p<0,001$). Абсолютні показники дорівнювали 142,5±1,4 мкмоль/добу у пацієнтів I групи і 181,3±4,0 мкмоль/добу у пацієнтів II групи. Екскреція 17-КГС з сечею у пацієнтів I групи була вірогідно ($p<0,001$) нижчою, ніж у пацієнтів II групи, ці відмінності на 7-у добу поглиблювались порівняно з 1–3-ю добою.

Рівень ІЛ-6 на 1–3-ю добу захворювання становив 5,2±1,7 пг/мл, будучи недостовірно ($p=0,1$) підвищеним порівняно з контролем (1,9±0,1 пг/мл). На 7-у добу рівень ІЛ-6 становив 7,6±1,8 пг/мл та був достовірно ($p<0,01$) підвищеним порівняно з контролем. На 14-у добу відбувалось зниження рівня ІЛ-6 майже вдвічі порівняно із 7-ю добою до 4,0±0,6 пг/мл (рис. 3).

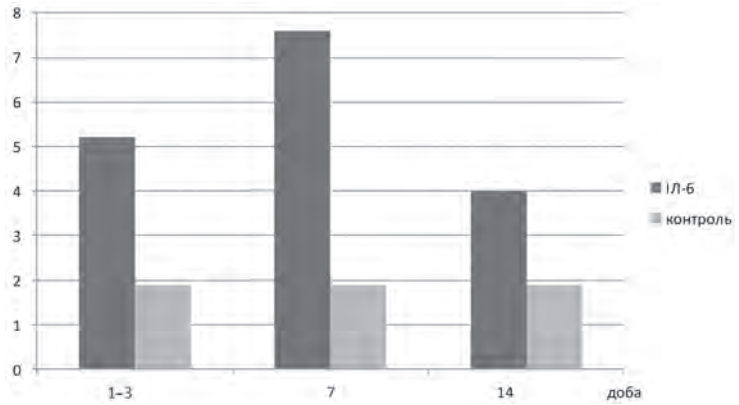

Рис. 3. Рівень ІЛ-6 (в пг/мл) в різні терміни після геморагічного інсульту

На 1–3-ю добу спостерігаються відмінності рівня ІЛ-6 залежно від перебігу геморагічного інсульту. При сприятливому перебігу в цей термін рівень ІЛ-6 був достовірно ($p<0,05$) вищим і становив 10,6±2,2 пг/мл, тоді як при несприятливому перебігу цей показник становив 3,8±0,5 пг/мл. На 7-у добу теж відмічено достовірну ($p<0,05$) різницю залежно від перебігу захворювання. При сприятливому перебігу рівень ІЛ-6 становив 3,6±0,8 пг/мл, і був недостовірно ($p>0,05$) підвищеним порівняно з контролем, тоді як при несприятливому перебігу цей показник був достовірно ($p<0,02$) вищим від контролю і становив 11,6±2,9 пг/мл (рис. 4).

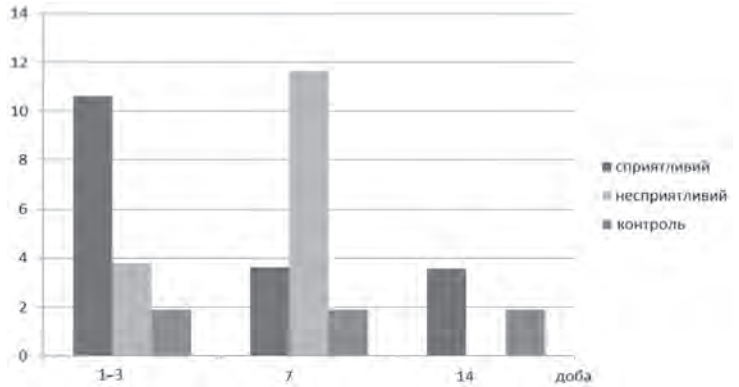

Рис. 4. Рівень ІЛ-6 (в пг/мл) в різні терміни після травми залежно від результатів лікування

Як видно з рис. 4, сприятливий перебіг захворювання супроводжується достовірним ($p<0,05$) зниженням рівня ІЛ-6 на 7-у добу порівняно з 1–3-ю, а несприятливий, навпаки, достовірним ($p<0,05$) трикратним зростанням вмісту ІЛ-6 в ці терміни.

Аналізуючи отримані нами дані, бачимо, що з 1-ї доби після розвитку геморагічного інсульту спостерігається суттєве (в 2,7 разу) підвищення рівня ІЛ-6, яке виказує тенденцію до достовірності, та достовірне підвищення екскреції 17-КГС в 3,1 разу порівняно з контрольним. Це узгоджується з даними літератури про активацію стрес-реалізуючої системи у відповідь на ушкодження головного мозку [3] і свідчить про напруженість тригерних механізмів і активацію стрес-системи з першої доби інсульту. При цьому рівень 17-КГС є значно підвищеним в термін 1–3-я доба незалежно від подальшого перебігу. На 7-у добу спостерігається різна динаміка рівня 17-КГС, коли при сприятливому перебігу рівень порівняно з 1–3-ю добою достовірно знижується, а при

несприятливому, навпаки, достовірно підвищується. Таким чином, за рахунок гіперактивації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, як зазначено Г.Н. Крижановським [2], первинно компенсаторний акт при несприятливому перебігу стає «хворобою адаптації», що виявляється в подальшому високому рівні глюкокортикоїдів на 7-у добу після геморагічного інсульту.

В.О. Малахов, В.О. Монастирський [3] виявили достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-1β та кортизолу, що підтверджує цитокіново-гормональну індукцію стрес-відповіді на ішемічне ушкодження головного мозку. Встановлено ушкоджувальний вплив надмірної стрес-реакції, яка під час гострої церебральної ішемії представляє собою тяжкий дистрес з цитотоксичною та проапоптозною дією цитокінів і стресорних гормонів, що позначається на сумарному клінічному балі та ступені неврологічного дефіциту [3].

Як зазначено вище, G. Ramadori et al. [18] спостерігали кілька прозапальних ефектів ІЛ-6, котрі вважали відповідальними за запуск і розвиток раннього запального ушкодження мозку та його судин. За нашими даними, в пацієнтів з геморагічним інсультом спостерігається значна запальна реакція в 1–3-ю добу у відповідь на крововилив, достовірно активніша при сприятливому перебігу, що ми розцінюємо як захисну реакцію, котра при несприятливому подальшому перебігу в цей же термін пригнічена. З праць D.L Gruol et al. відомо [12], що ІЛ-6 також проявляє нейротрофічний ефект, а R. Schindler et al. [10] зазначив протизапальні ефекти ІЛ-6, котрі можуть теж мати значення після церебральної ішемії. Саногенетична, на наш погляд, запальна реакція, яка розвивається вже на 1–3-ю добу після геморагічного інсульту, коли при сприятливому перебігу на 7-у добу бачимо тенденцію нормалізації рівня ІЛ-6, стає фактором патогенезу спазму мозкових судин при несприятливому перебігу захворювання, коли на 7-у добу спостерігається достовірне трикратне зростання його рівня. Пік запальної реакції в наших хворих з несприятливим перебігом співпадає з піком гіперактивації системи гіпоталамус-гіпофіз-кора наднирників, а за часом – із загально визнаними термінами розвитку та піку вазоспазму й виникнення вторинної ішемії мозку при САК. N. Vila et al. [17], J. Craig Smith et al. [15] виявили прогностичну цінність високих концентрацій ІЛ-6 щодо погіршення неврологічного статусу та смерті при ішемічному інсульті. У наших спостереженнях достовірне підвищення концентрації ІЛ-6 на 1–3-ю доби спостерігалось при сприятливому результаті лікування, що, з одного боку, є виявом запальної відповіді на крововилив в порожнину черепа, з іншого – свідчить про переважно нейротрофічну та протизапальну дію даного цитокіну в цей період. Достовірне підвищення його рівня на 7-у добу поєднувалось з несприятливим результатом лікування, що, на нашу думку, вказує не лише на тяжку, тривалу системну запальну реакцію при геморагічному інсульті, а й на роль прозапального ефекту ІЛ-6 в патогенезі вазоспазму та відтермінованого ішемічного ушкодження мозку з однієї сторони, та на залежність рівня концентрації ІЛ-6 від тяжкості перелічених ускладнень – з іншого боку.

Висновки. При геморагічному інсульті спостерігається виражена гіперфункція гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи у вигляді підвищення рівня екскреції метаболітів глюкокортикоїдів та запальна рекція, яка проявляється підвищенням рівня ІЛ-6 в динаміці гострого періоду захворювання. Високі концентрації метаболітів глюкокортикоїдів та ІЛ-6 спостерігаються при несприятливому перебігу геморагічного інсульту. Достовірне зростання рівня 17-КГС та ІЛ-6 на 7-у добу порівняно з періодом 1–3-я доба може служити додатковим критерієм для прогнозу ризику вазоспазму і вторинного ішемічного ушкодження мозку при геморагічному інсульті. При

геморагічному інсульті зростання рівня ІЛ-6 має двояко спрямовану дію: в термін 1–3-я доба переважають його протизапальні, а на 7-у добу – прозапальні ефекти.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Гусев Е.И.* Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с. 2. *Крыжановский Г.Н.* Дизрегуляционная патология: руков. для врачей и биологов / Г.Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 2002. – 631 с. 3. *Малахов В.О.* Дослідження ефективності кортексину в гострий період ішемічного інсульту з урахуванням функціонального стану імунонейроендокринної системи / В.О. Малахов, В.О. Монастирський // Ліки України. – 2010. – № 5 (141). – С. 78–83. 4. *Малахов В.О.* Сучасні уявлення про імунонейроендокринну систему в нормі та при патології / В.О. Малахов, В.О. Монастирський // Новости медицины и фармации: справочник специалиста. – 2010. – № 11–12. – С. 331–332. 5. *Полетаев А.Б.* Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза / А.Б. Полетаев, С.Г. Морозов, И.Е. Ковалев. – М.: Медицина, 2002. – 168 с. 6. *Сучасні* погляди на механізми нейронної смерті при гострих нейроінфекціях / Т.В. Свістільнік, Л.В. Пипа, В.А. Поліщук та ін.// Междунар. неврол. журн. – 2009. – № 2 (24). – С. 87–95. 7. *Трошин В.Д.* Стресс и стрессогенные расстройства. Диагностика, лечение и профилактика / В.Д. Трошин. – М.: Мед. информ. агентство, 2007. – 704 с. 8. *Шмидт М.В.* Морфологическая характеристика гематоэнцефалического барьера при экспериментальном воспроизведении лихорадки западного Нила: автореф. дисс. канд. мед. наук. Спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / М.В. Шмидт; Волг. гос. мед. ун-т. — Волгоград, 2006. — 22 с. 9. *Allan S.* Cytokines and acute neurodegeneration / S. Allan, N. Rothwell // Nat. Rev. Neurosci. – 2001. – № 2. – P. 734–744. 10. *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 / R. Schindler, J. Mancilla, S. Endres et al. // Blood. – 1990. – № 75. – P. 40–47. 11. *Do corticosteroids* damage the brain? / J. Herbert, I. Goodyer, A. Grossman et al. // J. Neuroendocrinology. – 2006. – Vol. 18. – P. 393–411. 12. *Gruol D.* Physiological and pathological roles of interleukin-6 in the central nervous system / D. Gruol, T. Nelson // Mol Neurobiol. – 1997. – № 15. – P. 307–339. 13. *Hallenbeck J.* The many faces of tumor necrosis factor in stroke / J. Hallenbeck // Nat. Med. – 2002. – № 8. – P. 1363–1368. 14. *Pajovic S.* Neuroendocrine and oxidoreductive mechanisms of stress induced cardiovascular diseases / S. Pajovic, M. Radojcic, D. Kanazir // Physiol. Res. – 2008. – Vol. 57, № 3. – P. 2–15. 15. *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 / Craig J Smith, Hedley CA Emsley, Carole M Gavin et al. // BMC Neurol. – 2004; 4: 2. doi: 10.1186/1471–2377–4–2. 16. *Plotnikoff N.* Cytokines: Stress and Immunity / N. Plotnikoff, R. Faith, A. Murgo, R. Good; 2nd ed. – CRC, 2006. – 405 p. 17. *Proinflammatory* cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke / N. Vila, J. Castillo, A. Dávalos // Stroke. – 2000. – V. 31. – P. 2325–2329. 18. *Ramadori G.* Cytokines and the hepatic acute-phase response / G. Ramadori, B. Christ // Semin Liver Dis. – 1999. – № 19. – P. 141–155. 19. *The pathophysiologic* roles of interleukin-6 in human disease (An edited summary of a Clinical Staff Conference, National Institutes of Health, 13 March 1996, Bethesda, MD) / Ann. Intern. Med. – 1998. – V. 128. – P. 127 – C. 137.

Стаття надійшла до редколегії 11.03.13

ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ НА ПОЧВЕ РАЗРЫВОВ АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

В.Н. ШЕВАГА[1], А.М. НЕТЛЮХ[1], М.С. БИЛОБРЫН[1], Н.В. МАТОЛИНЕЦ[1], И.А. КУНИНА[2]

[1]Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

[2]Коммунальная городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Львова

При геморрагическом инсульте наблюдаются высокие концентрации метаболитов глюкокортикоидов и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Достоверное повышение уровня 17-кетогенных стероидов (17-КГС) и ИЛ-6 на 7-е сутки после геморрагического инсульта в сравнении с периодом 1–3-и сутки могут служить дополнительным критерием прогноза риска развития вазоспазма и вторичного ишемического повреждения головного мозга. Повышение уровня ИЛ-6 имеет при геморрагическом инсульте двояконаправленное

действие: на 1–3-и сутки преобладают его противовоспалительные, а на 7-е сутки – провоспалительные эффекты.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, артериальная аневризма, стрессовая реакция, цитокины, глюкокортикоиды, иммунонейроэндокринная система.

HUMORAL PROINFLAMMATORY FACTORS AND STRESS-RELEASE SYSTEM ACTIVITY AFTER HEMORRHAGIC STROKE CAUSED BY ARTERIAL ANEURYSM RUPTURE

V. SHEVAGA[1], A. NETLYUKH[1], M. BILOBRYN[1], N. MATOLINETS[1], I. KUNINA[2]

[1]Danylo Halytsky Lviv National Medical University

[2]Municipal emergency hospital of the city of Lviv

The research purpose was to set the dynamics of level of citokines and glucocortikoids as markers of inflammatory and stress reaction at hemorragic stroke, the diagnostic and prognostic value.

Methods. 27 patients with hemorragic stroke caused by a rupture of arterial aneurysms of different localization have been examined. 11 patients were selected with unfavourable course of disease, when the secondary cerebral ischemia or death of patient appeared as a result of ischemic complications of subarachnoid hemorrhage. The determination of metabolits of glucocorticoids – 17-ketogenous steroids (17-KGS) and level of interleukine-6 (IL-6) was conducted in the blood serum of patients on 1st–3rd, 7th and 14th days of acute period.

Results of research and discussion. The content of 17-KGS in relation to the control was for certain enhanceable (control – 50,8±3,6 mkmole/l, $p<0,001$) in all probed terms after hemorragic stroke. The level of IL-6 on 1st–3rd days of disease was 5,2±1,7 pg/ml, being unreliable ($p=0,1$) enhanceable in comparison to the control (1,9±0,1 pg/ml). On the 7th day the level of IL-6 made 7,6±1,8 pg/ml and was reliably ($p<0,01$) elevated in comparison to the control. On the 14th day there was a decline of level of IL-6 almost twice in comparison to the 7th day down to 4,0±0,6 pg/ml. The patients of group with favourable outcome on the 1st–3rd days had a level of 17-KGS reliably ($p<0,001$) lower, than in patients with unfavourable course. On the 7th day of disease (in comparison to the 1*st*–3*rd* days) a reliable decline of 17-KGS level was observed in the first group of probed ($p<0,05$), while the patients of the second group showed its' substantial increase ($p<0,001$). On the 1st–3rd days at favourable course of hemorragic stroke the level of IL-6 was certainly ($p<0,05$) higher and made 10,6±2,2 pg/ml, while at unfavourable outcome this index consisted of 3,8±0,5 pg/ml. Favourable course on the 7th days was accompanied by the reliable ($p<0,05$) decline of IL-6 level comparing to the 1st–3rd day, and unfavourable, on the contrary, reliable ($p<0,05$) by three-fold growth of IL-6 in this term.

Conclusions. There have been noted high concentrations of metabolits of glukocorticoids and IL-6at hemorragic stroke. Reliable decline of 17-KGS level and IL-6 on 7th day after a hemorragic stroke in comparison to the period of 1–3rd 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 anti-inflammatory effect on the 1st–3rd days, and mostly pro-inflammatory effect – on the 7th days after hemorragic stroke.

Key words: hemorrhagic stroke, arterial aneurysm, stress reaction, cytokines, glucocorticoids, immunoneuroendocryne system.