

7. Яковлев Н.А., Погорельцева О.А., Слюсарь Т.А., Джулай Г.С. Цитокиновый статус в остром периоде геморрагического инсульта / Актуальные вопросы клинической неврологии: материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 2009. – с. 169.

### **КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В КРОВИ И СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ИСХОДОМ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

*И.Г. Ованесян, Отделение неврологии Медицинского центра «Сурб Григор Лусаворич», Р.А. Ованесян, д.мед. н., профессор, кафедра биомедицины Института фармации Ереванского государственного университета, г. Ереван, Республика Армения*

**Аннотация:** В проспективное клиническое когортное исследование включены 108 больных ишемическим инсультом (ИИ), распределенных в 2 группы: 1-ая – выжившие; 2 – с летальным исходом. Исследования проводили в острейшем периоде ИИ. Уровень интерлейкинов в сыворотке крови и спинномозговой жидкости определяли методом иммуноферментного анализа. У выживших больных ИИ в острейшем периоде повышение уровня интерлейкинов IL-1b и IL-18 в крови сопровождается повышением их уровня в спинномозговой жидкости, в то время как у экзитировавших больных между показателями интерлейкинов в крови и спинномозговой жидкости подобная связь не отмечается.

**Ключевые слова:** агрегация тромбоцитов, интерлейкины, ишемический инсульт, корреляция, спинномозговая жидкость

### **CORRELATION BETWEEN INTERLEUKINS IN BLOOD AND CEREBROSPINAL FLUID AMONG PATIENTS WITH DIFFERENT OUTCOMES OF ISCHEMIC STROKE**

*I.G. Hovhannisyanyan, Department of Neurology, Medical Center 'St. Gregory the Illuminator'; R.A. Hovhannesyanyan, Department of Biomedicine, Yerevan State University, Yerevan, Republic of Armenia*

**Abstract:** A prospective clinical cohort study involved 108 patients of ischemic stroke (IS), classified into group 1 – surviving and group 2 – lethal outcomes. The studies were conducted in the most acute phase of IS. The level of

interleukins in blood serum and cerebrospinal fluid was defined by enzyme immunoassay method. In the most acute phase of IS in patients of the 1st group, an increase in the level of interleukins IL-1b and IL-18 in the blood is accompanied by an increase in its level in the cerebrospinal fluid. In patients of the 2nd group between interleukins in the blood and cerebrospinal fluid such a relationship is not noted.

**Keywords:** cerebrospinal fluid, correlation, interleukins, ischemic stroke, platelet aggregation.

*Финансирование исследований производилось при содействии  
Государственного комитета по науке Министерства  
образования и науки РА (грант №11-3b496).  
Конфликт интересов в связи с публикацией статьи отсут-  
ствует.*

Введение. В патогенезе ишемического инсульта (ИИ) значительную роль играют расстройства синтеза интерлейкинов. Установлено, что провоспалительные интерлейкины вызывают и поддерживают в очаге ишемии воспалительную реакцию, что приводит к отсроченной гибели нейронов, тяжелому клиническому течению и неблагоприятному исходу заболевания [1]; [2], [3], [4]. В доступной литературе есть единичные данные о взаимосвязи показателей некоторых интерлейкинов в крови и спинномозговой жидкости при инсультах. Так, Г.Н. Жданов и М.М. Герасимова [1] отмечают повышение IL-1 $\alpha$  в первые сутки острой церебральной ишемии как в сыворотке крови, так и в цереброспинальной жидкости. Н.А. Яковлев и соавт. [7] заключают: «В остром периоде геморрагического инсульта наблюдается повышение провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\alpha$  в сыворотке крови и ЦСЖ».

В наших предыдущих работах было показано, что в острейшем периоде ИИ повышается уровень провоспалительного интерлейкина IL-1b в крови, а также, что в остром периоде уровень IL-1b снижается, а уровень противовоспалительного интерлейкина IL-4 повышается [Ованесян Р.А. и соавт., 2009; Ованесян И.Г., Ованесян Р.А., 2016]. В связи с этим, определенный интерес представлял вопрос о том, насколько уровень интерлейкинов в крови коррелирует с таковым уровнем в спинномозговой жидкости.

Цель исследования. Выявление взаимосвязи между показателями интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 и IL-18 в крови и спинномозговой жидкости у выживших и экзитировавших больных ИИ.

Материал и методы. В настоящее проспективное клиническое когортное исследование включены 108 больных ИИ, находившихся на лечении в отделении сосудистой неврологии МЦ «Сурб Григор Лусаворич» в период с 2010 по 2013 гг.

Критерии включения: ИИ полушарной локализации; госпитализация больных в первые 24 часа развития инсульта. Критерии исключения: госпитализация больных в сроки более 24-х часов; инфаркт миокарда; тяжелая форма сахарного диабета; печеночная недостаточность; почечная недостаточность; злокачественные опухоли; психические болезни; беременность.

В исследуемой когорте было 59 (54,6%) мужчин и 49 (45,4%) женщин. Возраст больных колебался от 30 до 90 лет, составляя в среднем  $67,56 \pm 11,34$  лет. 93 (86,1%) больных выписались из клиники с улучшением состояния, а у 15-и (13,9%) отмечался летальный исход. Соответственно исходу заболевания было выделено 2 группы больных: 1-ая – выжившие; 2 – с летальным исходом.

Уровень интерлейкинов в сыворотке крови и спинномозговой жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) и выражали в пг/мл. В ходе исследования выяснилось, что исследование интерлейкинов в спинномозговой жидкости возможно выполнить лишь в острейшем периоде ИИ (1-е сутки госпитализации) и лишь у 34-х больных. Причиной явились устойчивые абберации в менталитете наших больных: при улучшении клинического состояния больные отказывались от выполнения повторной люмбальной пункции. Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы SPSS-21,0. Проверку нормальности распределения переменных проводили согласно одновыборочному критерию  $\chi^2$  и критерию Колмогорова-Смирнова. Силу корреляционной связи определяли при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде частот (%), медиан (Me), 25% и 75% квартилей ( $Q_1$  и  $Q_3$ ) и 95% доверительных интервалов (ДИ).

Результаты. В табл. 1 и 2 представлена описательная статистика показателей интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 и IL-18 в крови и спинномозговой жидкости больных 1-ой и 2-ой групп в острейшем периоде ИИ, а в табл. 3 и 4 – корреляционные связи между этими показателями.

Таблица 1

Показатели интерлейкинов в крови и спинномозговой  
жидкости больных 1-ой группы в острейшем  
периоде ишемического инсульта

Показатели	n	Me	Q1	Q3	95% ДИ (Me)	
					нижняя граница	верхняя граница
IL-1b <sup>к</sup>	93	14,50	11,2 0	19,90	11,70	18,00
IL-4 <sup>к</sup>	93	1,10	1,08	1,20	1,09	1,10
IL-6 <sup>к</sup>	93	18,90	14,7 0	26,40	17,40	21,30
IL-18 <sup>к</sup>	87	120,50	38,9 0	267,90	65,70	191,2 0
IL-1b <sup>сж</sup>	24	12,35	9,82	22,47	10,10	20,10
IL-4 <sup>сж</sup>	24	1,07	0,82	1,30	0,95	1,20
IL-6 <sup>сж</sup>	24	11,20	6,60	94,15	8,20	70,20
IL-18 <sup>сж</sup>	24	3,00	1,00	11,62	1,80	8,90

Примечание: надстрочные буквы означают: К – кровь; СЖ – спинномозговая жидкость

Как видно из табл. 1, при 95% уровне доверительной вероятности медианное значение IL-1 $\beta$  в крови для популяции больных 1-ой группы в острейшем периоде ИИ будет находиться в пределах от 11,70 до 18,00 пг/мл, IL-4 – от 1,09 до 1,10 пг/мл, IL-6 – от 17,40 до 21,30 пг/мл, IL-18 – от 65,70 до 191,20 пг/мл. Из табл. 1 также видно, что при 95% уровне доверительной вероятности медианное значение IL-1 $\beta$  в спинномозговой жидкости для популяции больных в острейшем периоде ИИ будет находиться в пределах от 10,10 до 18,00 пг/мл, IL-4 – от 0,95 до 1,20 пг/мл, IL-6 – от 8,20 до 70,20 пг/мл, IL-18 – от 1,80 до 8,90 пг/мл.

Таблица 2

Показатели интерлейкинов в крови и спинномозговой  
жидкости больных 2-ой группы в острейшем периоде  
ишемического инсульта

Показатели	n	Me	Q1	Q3	95% ДИ (Me)	
					нижняя граница	верхняя граница
IL-1 $\beta$ <sup>к</sup>	15	28,20	23,80	34,20	23,86	31,50
IL-4 <sup>к</sup>	15	1,09	1,07	1,10	1,07	1,10
IL-6 <sup>к</sup>	15	65,80	23,30	102,00	23,30	85,40
IL-18 <sup>к</sup>	15	146,00	130,80	253,20	130,80	192,00
IL-1 $\beta$ <sup>сж</sup>	10	24,25	16,90	39,50	15,40	38,92
IL-4 <sup>сж</sup>	10	0,89	0,43	1,05	0,32	1,05
IL-6 <sup>сж</sup>	10	108,30	20,27	153,00	18,45	182,23
IL-18 <sup>сж</sup>	10	3,55	1,80	69,92	1,90	54,60

Примечание: те же, что и к табл. 1.

Как видно из табл. 2, при 95% уровне доверительной вероятности медианное значение IL-1 $\beta$  в крови для популяции больных 2-ой группы в острейшем периоде ИИ будет находиться в пределах от 23,86 до 31,50 пг/мл, IL-4 – от 1,07 до 1,10 пг/мл, IL-6 – от 23,30 до 85,40 пг/мл, IL-18 – от 130,80 до 192,00 пг/мл. Из табл. 2 также видно, что при 95% уровне доверительной вероятности медианное значение IL-1 $\beta$  в спинномозговой жидкости для популяции больных в острейшем периоде ИИ будет находиться в пределах от 15,40 до 38,92 пг/мл, IL-4 – от 0,32 до 1,05 пг/мл, IL-6 – от 18,45 до 182,23 пг/мл, IL-18 – от 1,90 до 54,60 пг/мл.

Таблица 3

Корреляционные связи между показателями интерлейкинов в крови и спинномозговой жидкости в 1-ой группе больных ишемическим инсультом

Интерлейкины	Показатели	Интерлейкины			
		IL-1 $\beta$ <sup>СЖ</sup>	IL-4 <sup>СЖ</sup>	IL-6 <sup>СЖ</sup>	IL-18 <sup>СЖ</sup>
IL-1 $\beta$ <sup>К</sup>	r	0,618**	-0,391	0,023	0,229
	p	0,001	0,059	0,916	0,281
	n	24	24	24	24
IL-4 <sup>К</sup>	r	0,212	-0,008	0,009	- 0,510* *
	p	0,319	0,969	0,968	0,011
	n	24	24	24	24
IL-6 <sup>К</sup>	r	0,078	-0,142	0,108	0,421 *
	p	0,717	0,508	0,614	0,040
	n	24	24	24	24
IL-18 <sup>К</sup>	r	-0,216	0,311	-0,061	0,591 **
	p	0,310	0,139	0,776	0,002
	n	24	24	24	24

Примечание: надстрочные буквы означают: К – кровь; СЖ – спинномозговая жидкость; \*отмечен уровень значимости коэффициента корреляции при  $p < 0,05$ ; \*\*отмечен уровень значимости коэффициента корреляции при  $p < 0,01$ .

Как видно из табл. 3, у больных ИИ 1-ой группы в остром периоде между показателями IL-1 $\beta$  и IL-18 в крови и спинномозговой жидкости отмечается средней силы значимая положительная корреляционная связь ( $r_{(s)}=0,618$ ,  $p=0,001$ ;  $r_{(s)}=0,591$ ,  $p=0,002$ ). Между уровнем интерлейкинов IL-4 и IL-6 в крови и спинномозговой жидкости значимая корреляционная связь отсутствует ( $r_{(s)}=-0,008$ ,  $p=0,969$ ;  $r_{(s)}=0,108$ ,  $p=0,614$  соответственно).

Таблица 4

Корреляционные связи между показателями интерлейкинов в крови и спинномозговой жидкости во 2-ой группе больных ишемическим инсультом

Цитокины	Показатели	Цитокины			
		IL-1 $\beta$ <sup>СЖ</sup>	IL-4 <sup>СЖ</sup>	IL-6 <sup>СЖ</sup>	IL-18 <sup>СЖ</sup>
IL-1 $\beta$ <sup>К</sup>	r	0,176	0,024	0,608	-0,511
	p	0,626	0,947	0,062	0,132
	n	10	10	10	10
IL-4 <sup>К</sup>	r	0,521	0,094	-0,609	-0,207
	p	0,123	0,796	0,062	0,566
	n	10	10	10	10
IL-6 <sup>К</sup>	r	0,164	-0,358	-0,309	-0,079
	p	0,651	0,310	0,385	0,829
	n	10	10	10	10
IL-18 <sup>К</sup>	r	0,552	-0,418	-0,006	-0,370
	p	0,098	0,229	0,987	0,293
	n	10	10	10	10

Примечание: те же, что и к табл. 3.

Как видно из табл. 4, у больных ИИ 2-ой группы в острейшем периоде между показателями интерлейкинов в крови и спинномозговой жидкости значимая корреляционная связь отсутствует ( $r_{(s)}=0,176$ ,  $p=0,626$ ;  $r_{(s)}=0,094$ ,  $p=0,796$ ;  $r_{(s)}=-0,309$ ,  $p=0,385$ ;  $r_{(s)}=-0,370$ ,  $p=0,293$  соответственно).

Обсуждение. Таким образом, у больных 1-ой группы в острейшем периоде ИИ с повышением уровня провоспалительных интерлейкинов IL-1b и IL-18в крови повышается также их уровень в спинномозговой жидкости. Очевидно, цитокины проникают в мозговую ткань через гемато-энцефалический барьер. Можно также предположить, что при церебральной ишемии микроглия продуцирует провоспалительные цитокины. По всей видимости, оба механизма имеют место в патогенезе ИИ.

У больных ИИ 2-ой группы в острейшем периоде между показателями интерлейкинов в крови и спинномозговой жидкости значимая корреляционная связь отсутствует. Отсутствие корреляционной связи между показателями интерлейкинов в крови и спинномозговой жидкости как в 1-ой, так и во 2-ой группе, на наш взгляд,

можно объяснить большим разбросом вариант от медианы и малочисленностью выборки. Действительно, коэффициенты корреляции автоматически вычисляются согласно числу вариант малочисленной выборки. В нашем случае, коэффициенты корреляции определены для  $n=24$  (вместо 93) и  $n=10$  (вместо 15). Скорее всего, при более многочисленной выборке мы бы получили более корректные результаты. Для ответа на вопросы, связанные с корреляцией содержания интерлейкинов в крови, спинномозговой жидкости и ткани мозга необходимо проведение дальнейших широкомасштабных, желательных, рандомизированных исследований.

**Закключение.** У выживших больных ИИ в острейшем периоде повышение уровня интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-18 в крови сопровождается повышением их уровня в спинномозговой жидкости, в то время как у экзитировавших больных между показателями интерлейкинов в крови и спинномозговой жидкости подобная связь не отмечается.

#### *Литература:*

1. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Роль интерлейкина 1- $\alpha$  в патогенезе острого периода ишемического инсульта// Неврологический вестник. – 2005. – т. XXXVII. – N1-2. – с. 18-21
2. 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. – N1. – с. 27-30.
3. Сковрцова В.И., Константинова Е.В., Шурдумова М.Х. и соавт. Провоспалительные цитокины у больных с острым ишемическим инсультом и инфарктом миокарда// Неврологический вестник им В.М. Бехтерева. – 2007. – N1. – с. 22-25.
4. Никифорова (Постникова) Т.А., Доронин Б.М., Песков С.А. Содержание цитокинов в сыворотке крови как предикторов геморрагической трансформации ишемического инсульта// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – т. 114. – N3 (прил. Инсульт). – с. 20-26.
5. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г., Межлумян Р.Г. Взаимосвязь между показателями агрегатного состояния крови и интерлейкином IL-1 $\beta$  в остром периоде ишемического инсульта// Тромбоз, гемостаз и реология. – 2009. – т. 2. – N38. – с. 38-41.
6. Ованесян И.Г., Ованесян Р.А. Связь показателей агрегации тромбоцитов и интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 в остром периоде



ишемического инсульта// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – т. 12. – N2 (прил. Инсульт). – с. 13-16.

7. Яковлев Н.А., Погорельцева О.А., Слюсарь Т.А., Джулай Г.С. Цитокиновый статус в остром периоде геморрагического инсульта / Актуальные вопросы клинической неврологии: материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 2009. – с. 169.