

Сергеева С.П.<sup>1</sup>, Савин А.А.<sup>2</sup>, Бреславич И.Д.<sup>1</sup>, Литвицкий П.Ф.<sup>1</sup>, Архипов В.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия<sup>1</sup>119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; <sup>2</sup>127423, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

## Уровень интерлейкина 6 в остром периоде ишемического инсульта: влияние на темп восстановления пациентов и выраженность неврологического дефекта

Интерлейкин 6 (ИЛ6) играет важную роль в патогенезе ишемического инсульта (ИИ), оказывая модулирующее действие на ряд процессов, определяющих исход этого заболевания.

**Цель** исследования – изучение содержания ИЛ6 в периферической крови у пациентов в остром периоде при разных патогенетических подтипах ИИ и его влияния на темпы восстановления.

**Пациенты и методы.** В исследовании участвовали 155 больных (74 мужчины и 81 женщина, средний возраст 63,8 года). Группу контроля составили 28 лиц без ИИ. Патогенетический подтип ИИ устанавливали в соответствии с критериями TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) на основании клинической картины, данных компьютерной или магнитно-резонансной томографии, УЗИ магистральных артерий головы. Тяжесть состояния, выраженность очагового неврологического дефекта и динамику клинических показателей определяли с помощью шкалы оценки тяжести неврологического дефекта после инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Содержание ИЛ6 определяли в 1-е, на 7-е и 21-е сутки после развития ИИ методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Уровень ИЛ6 достоверно повышался в остром периоде ИИ. Наибольших значений он достигал на 7-е сутки у пациентов с атеротромботическим патогенетическим подтипом ИИ. Наличие пиковой концентрации ИЛ6 на 7-е сутки исследования было характерно для пациентов со всеми подтипами ИИ, кроме лакунарного. У пациентов же с лакунарным подтипом ИИ уровень ИЛ6 после повышения в 1-е сутки во все остальные сроки исследования достоверно не изменялся.

На концентрацию ИЛ6 в остром периоде ИИ достоверно влияли следующие факторы сердечно-сосудистого риска: гиперхолестеринемия в 1-е, на 7-е ( $p < 0,01$ ) и 21-е сутки ( $p < 0,05$ ), артериальная гипертензия в 1-е сутки ( $p < 0,05$ ), сахарный диабет в 1-е и на 7-е сутки ( $p < 0,05$ ) и ишемическая болезнь сердца во все сроки исследования ( $p < 0,01$ ). Концентрация ИЛ6 достоверно коррелировала с выраженностью неврологического дефекта, но не влияла достоверно на темп восстановления пациента в остром периоде ИИ.

**Заключение.** Установлено прогностическое значение ИЛ6 для исхода острого периода ИИ на 7-е сутки. Показатель темпа восстановления может быть использован для определения мишеней терапевтического воздействия.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; интерлейкин 6; факторы риска; критерии TOAST.

**Контакты:** Светлана Павловна Сергеева; svetlanapalna@mail.ru

**Для ссылки:** Сергеева СП, Савин АА, Бреславич ИД и др. Уровень интерлейкина 6 в остром периоде ишемического инсульта: влияние на темп восстановления пациентов и выраженность неврологического дефекта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):29–35.

### The level of interleukin-6 in acute ischemic stroke: effect on the rate of recovery in patients and on the severity of neurological defect Sergeeva S.P.<sup>1</sup>, Savin A.A.<sup>2</sup>, Breslavich I.D.<sup>1</sup>, Litvitsky P.F.<sup>1</sup>, Arkhipov V.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>1</sup>2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991; <sup>2</sup>20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127423

Interleukin 6 (IL-6) plays an important role in the pathogenesis of ischemic stroke (IS), exerting a modulating effect on a number of processes that determine the outcome of this disease.

**Objective:** to investigate the peripheral blood levels of IL-6 in patients in the acute period of different IS pathogenetic subtypes and its effect on recovery rates.

**Patients and methods.** The study enrolled 155 patients (74 men and 81 women; mean age, 63.8 years). A control group consisted of 28 people without IS. Pathogenetic subtype II was established in accordance with the TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) criteria on the basis of their clinical picture and the data of computed tomography or magnetic resonance imaging and ultrasonography of the main arteries of the head. The severity of a patient's condition and a focal neurological defect and the time course of clinical changes after stroke were determined using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). An enzyme immunoassay (EIA) was used to measure IL-6 levels on

days 1, 7, and 21 after onset of IS. An enzyme immunoassay (EIA) was used to measure IL-6 levels on days 1, 7, and 21 after onset of IS.

**Results.** In the acute period of IS, there were significantly elevated levels of IL-6. The latter reached its highest values on day 7 in patients with the atherothrombotic pathogenetic subtype of IS. On day 7 of the study, the peak concentration of IL6 was typical for patients with all subtypes of IS, except for lacunar stroke. After its increase on day 1 of the study, the IL6 level in patients with lacunar stroke did not change significantly in all other periods.

In acute IS, the concentration of IL-6 was significantly influenced by the following cardiovascular risk factors: hypercholesterolemia of days 1, 7 ( $p < 0.01$ ) and 21 ( $p < 0.05$ ), hypertension in day 1 ( $p < 0.05$ ), diabetes mellitus on days 1 and 7 ( $p < 0.05$ ), and coronary heart disease in all the study periods ( $p < 0.01$ ). The IL-6 concentration significantly correlated with the severity of neurological defect, but did not significantly affect the rate of recovery in the patient with acute IS.

**Conclusion.** IL-6 was established to be of prognostic value for the outcome of acute IS on day 7.

The rate of recovery can be used to identify targets for therapeutic intervention.

**Keywords:** ischemic stroke; interleukin-6; risk factors; TOAST criteria.

**Contact:** Svetlana Pavlovna Sergeeva; [svetlanapalna@mail.ru](mailto:svetlanapalna@mail.ru)

**For reference:** Sergeeva SP, Savin AA, Breslavich ID, et al. The level of interleukin-6 in acute ischemic stroke: effect on the rate of recovery in patients and on the severity of neurological defect. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2018;10(3):29–35.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-29-35>

Проблема инсульта имеет важное медицинское и социальное значение, что обусловлено высокими показателями заболеваемости, в том числе лиц молодого возраста, инвалидизации и смертности [1].

Интерлейкин 6 (ИЛ6) играет существенную роль в патогенезе ишемического инсульта (ИИ) [2]. Ряд авторов рассматривает ИЛ6 как прогностический маркер, в частности развития инфекционных осложнений, в остром периоде ИИ [3], при этом выдвигаются предположения о целесообразности предотвращения таких осложнений у пациентов с высоким содержанием этого цитокина путем превентивной антибиотикотерапии [4]. Кроме того, в экспериментальных работах выявлены и другие функции ИЛ6: поддержание нейrogenного воспаления, инициация реакции врожденного иммунитета, модуляция процессов нейrogenеза, участие в модуляции ответа стресс-реализующей системы и процессе апоптоза нейронов, обеспечение адекватного ответа при ишемическом прекодиционировании [5, 6]. Также изучается роль ИЛ6 в прогрессировании атеросклероза [7, 8]. Все эти работы свидетельствуют о значении ИЛ6 в патогенезе ИИ и возможности использования его в клинической практике.

Однако ИИ гетерогенен. В прошлом столетии была разработана классификация патогенетических подтипов ИИ – TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), которая используется при проведении клинических исследований и в настоящее время [9]. Согласно классификации TOAST, выделяют следующие патогенетические варианты ИИ: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, другой этиологии, неустановленной этиологии. Это разделение имеет большое значение как для тактики ведения пациента в остром периоде ИИ, так и для профилактики повторной сосудистой катастрофы. Оценка выраженности неврологического дефекта в баллах необходима для проведения клинических исследований, однако она отражает состояние пациента только в конкретный момент времени. Восстановление пациента – это динамический процесс, и анализ участия в нем различных факторов требует соответствующего показателя. Поэтому в нашем исследовании введен новый параметр – *темп восстановления*.

**Цель** исследования – изучение влияния содержания ИЛ6 на выраженность неврологического дефекта и темп

восстановления в остром периоде ИИ у пациентов с различными факторами сердечно-сосудистого риска и различными патогенетическими подтипами ИИ.

**Пациенты и методы.** Проведено проспективное одноцентровое контрольно-групповое исследование, которое соответствовало требованиям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) и было одобрено Межвузовским комитетом по этике (выписка из протокола заседания № 06-11 от 23.06.11). Все пациенты, участвовавшие в исследовании, получали соответствующий стандарту объем медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи). Данное исследование не предполагало какого-либо вмешательства в план диагностических и лечебных мероприятий.

**Критерии включения в основную группу:** впервые развившийся ИИ в бассейне левой или правой средней мозговой артерии, установленный клинически, подтвержденный при помощи методов нейровизуализации (компьютерная томография – КТ, магнитно-резонансная томография – МРТ) или патологоанатомически; информированное согласие на участие в исследовании; отсутствие геморрагического ИИ, черепно-мозговых травм, онкологических и аутоиммунных заболеваний в анамнезе, аллергических и воспалительных реакций на момент исследования.

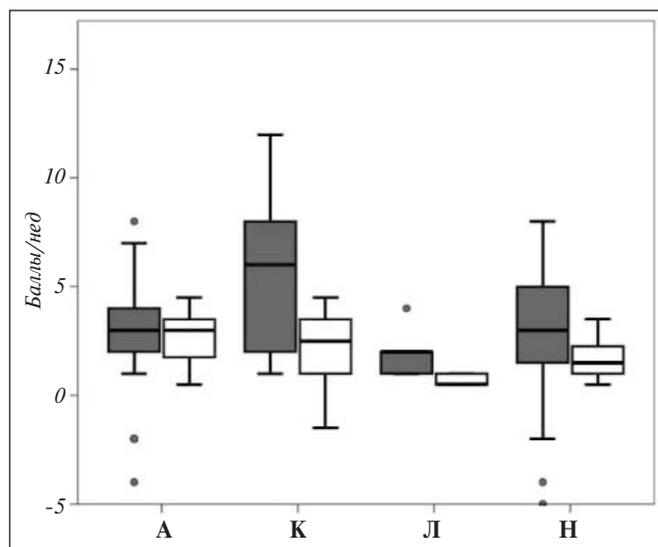
**Критерии включения в группу контроля:** добровольцы сопоставимого с пациентами основной группы возраста; отсутствие в анамнезе инсультов, черепно-мозговых травм, онкологических и аутоиммунных заболеваний и аллергических и воспалительных реакций на момент исследования; информированное согласие на участие в исследовании.

Патогенетический подтип ИИ определяли в соответствии с критериями TOAST на основании клинической картины, данных КТ или МРТ, УЗИ магистральных артерий головы [9].

Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефекта и динамики клинических показателей использовали балльную шкалу оценки тяжести неврологического дефекта после инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [10]. Темп восстановления рассчитывали как отношение разности баллов по NIHSS

## Характеристика пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=155)	Контрольная группа (n=28)
Возраст, годы (M±SD)	63,8±9,98	63,2±8,38
Пол, n:		
мужской	77	13
женский	78	15
Факторы риска, %:		
курение	54	21
АГ	91	43
гиперхолестеринемия	73	36
СД	21	14
ИБС	35	11
мерцательная аритмия	19	0
Тип инсульта, %:		
атеротромботический	43	0
кардиоэмболический	19	0
лакунарный	18	0
неустановленный	21	0



**Рис. 1.** Темпы восстановления по NIHSS у пациентов с разными патогенетическими подтипами ИИ в остром периоде. Черные ящики – показатели за 1-ю неделю, белые – среднее за 2-ю и 3-ю недели; А – атеротромботический инсульт, К – кардиоэмболический, Л – лакунарный, Н – инсульт неустановленной этиологии

в 1-е и на 7-е сутки, а также на 7-е и 21-е сутки ко времени в неделях по формуле:  $T = (NIHSS1 - NIHSS2)/n$ , где: T – темп восстановления; (NIHSS1 – NIHSS2) – разность баллов по NIHSS за данный временной промежуток; n – количество недель в данном временном промежутке.

Выявляли наличие следующих факторов сердечно-сосудистого риска: курение, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), мерцательная аритмия. При опросе выявляли, у кого из пациентов отсутствовал адекватный контроль факторов риска. Контроль считали неадекватным при наличии фактора риска по данным лабораторных ана-

лизов, выполненных в стационаре, и при отсутствии регулярной терапии или неосведомленности пациента о ее необходимости.

Исследовали содержание ИЛ6 в 1-е, на 7-е и 21-е сутки после развития ИИ методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем (Bender Medsystems, Австрия). Статистическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения Statistica 6.0. Применяли методы дисперсионного, корреляционного, кластерного анализа. Значимость различия двух выборок (p) определяли при помощи t-критерия Стьюдента.

**Результаты.** В исследовании участвовали 948 пациентов, поступивших по скорой медицинской помощи в неврологический стационар и отделение реанимации клинических больниц № 6 и № 36 Москвы в период с

2011 по 2013 г. Из них 155 больных (74 мужчины и 81 женщина) удовлетворяли критериям включения в исследование (см. таблицу). В течение первых 7 дней пребывания в стационаре умерли 19 больных основной группы и в следующие 14 дней – еще 11. Основной причиной летального исхода в 1-ю неделю явилось развитие отека головного мозга вследствие обширного инфаркта, в последующие дни – тромбоз легочной артерии. В группу контроля были включены 28 добровольцев (15 мужчин и 13 женщин).

В соответствии с критериями TOAST атеротромботический подтип инсульта диагностирован у 66 пациентов, кардиоэмболический – у 29, лакунарный – у 28, инсульт неустановленной этиологии (в том числе сочетание нескольких возможных причин) – у 32. Наибольшая выраженность неврологических нарушений и величина инфаркта по данным МРТ в день поступления были у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами инсульта.

Средний балл по NIHSS при поступлении составил  $12 \pm 5$ , на 7-е сутки –  $8 \pm 4$ , на 21-е –  $5 \pm 3$ . Темп восстановления в 1-ю неделю пребывания в стационаре равнялся в среднем  $2,9 \pm 2,8$  балла по NIHSS, в последующие 2 нед –  $1,9 \pm 1,4$  балла/нед. При этом самый высокий темп восстановления зарегистрирован у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ в 1-ю неделю пребывания в стационаре (рис. 1), а самый низкий – у пациентов с лакунарным ИИ.

Наибольшее количество летальных исходов наблюдалось у пациентов с кардиоэмболическим ИИ (45% всех поступивших с этим диагнозом), несколько меньшим этот показатель был при ИИ неустановленной этиологии (28%) и при атеротромботическом ИИ (12%). Среди пациентов с лакунарным подтипом ИИ не было ни одного летального исхода. В связи с улучшением из стационара до завершения исследования выбыли 14% пациентов, преимущественно с лакунарным подтипом ИИ (что составило 29% всех вошедших в исследование пациентов). По разным причинам выбыли из исследования 27% пациентов, преимущественно с атеротромботическим ИИ (или 35% всех вошедших в исследование пациентов с данным подтипом ИИ).

Среди факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов преобладали АГ, курение и гиперхолестеринемия; СД, мерцательная аритмия и ИБС выявлялись гораздо реже. При этом СД ассоциировался с атеротромботическим и лакунарным подтипами ИИ, а мерцательная аритмия – с кардиоэмболическим. В группе контроля частота данных факторов была достоверно ниже.

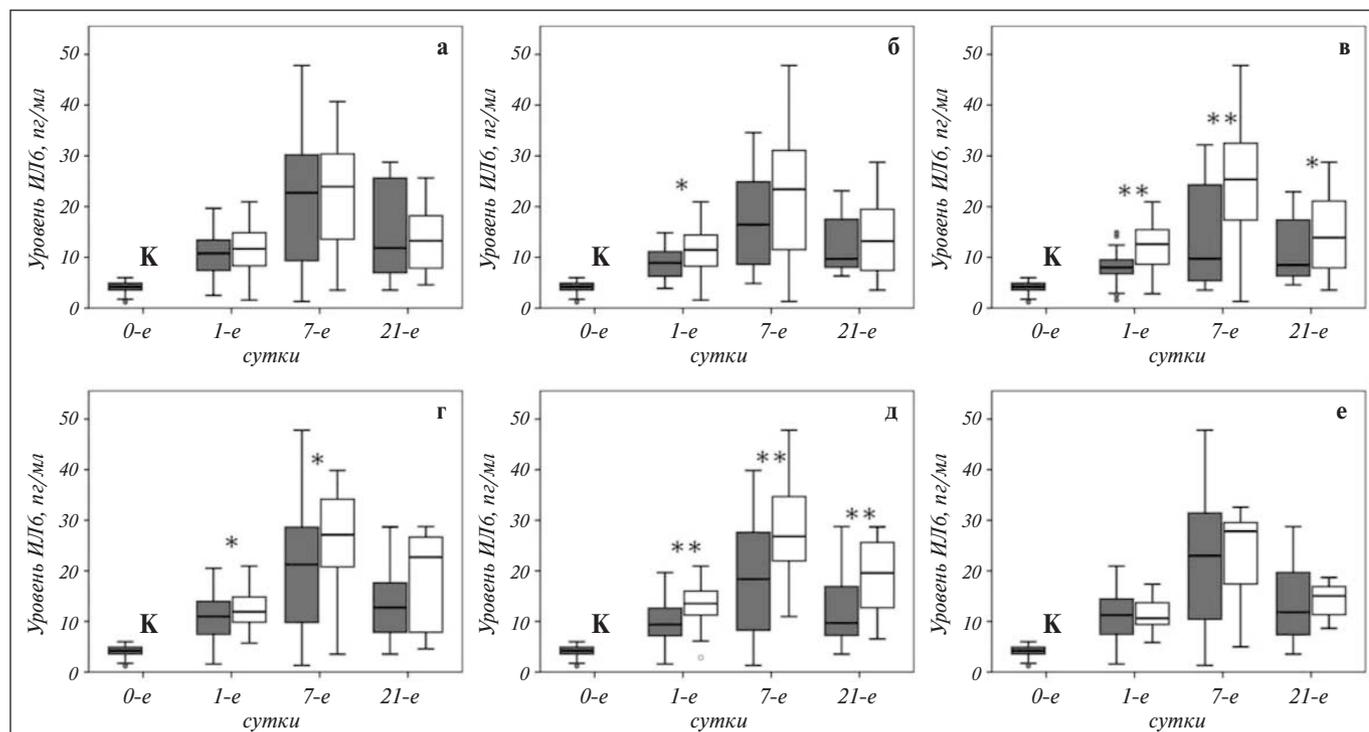
До развития ИИ у многих пациентов контроль факторов сердечно-сосудистого риска либо полностью отсутствовал, либо был неадекватным. В большинстве случаев причиной этого оказалась низкая приверженность пациентов терапии. Например, все пациенты с кардиоэмболическим подтипом ИИ, злоупотреблявшие алкоголем, не получали адекватного систематического лечения. Курящие пациенты почти в 2 раза реже следовали инструкциям лечащего врача, чем некурящие. Видимо, это связано с психологическими аспектами (аутоагрессивное поведение) табакокурения и злоупотребления алкоголем. При этом многие авторы отождествляют суицидальное и аутоагрессивное поведение, считая, что аутоагрессивное поведение при наличии риска фатального исхода вследствие недоучета реальных обстоятельств фактически эквивалентно суицидальному [11]. Поэтому мы считаем, что психологические причины курения и злоупотребления алкоголем необходимо в первую очередь принимать во внимание для повышения приверженности терапии.

Наличие мерцательной аритмии, гиперхолестеринемии, ИБС, СД, АГ достоверно положительно коррелировало с тяжестью неврологического дефекта при поступлении, тогда как с курением такой связи не выявлено. К 21-м суткам после развития ИИ все факторы риска также достоверно ухудшали прогноз, кроме курения: курящие пациенты к

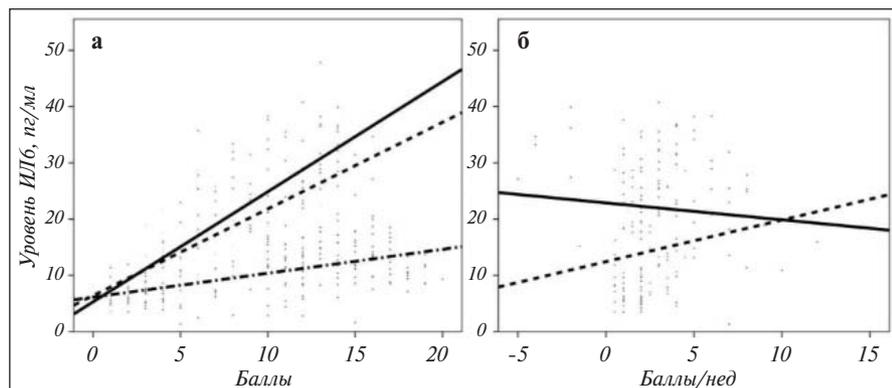
концу острого периода в среднем имели меньший балл по NIHSS, чем некурящие. Курящие пациенты были в среднем на  $14 \pm 1,6$  года моложе, чем некурящие ( $p < 0,05$ ), однако возраст достоверно не влиял на темп восстановления ни в 1-ю неделю исследования ( $r = -0,13$ ,  $p = 0,18$ ), ни в последующие сроки ( $r = -0,05$ ,  $p = 0,67$ ) независимо от типа инсульта. При анализе влияния факторов риска на темп восстановления выявлено, что в 1-ю неделю после ИИ наличие любого фактора риска, кроме СД и ИБС, ассоциировано с более высоким темпом восстановления. Вероятно, это связано с механизмом развития патогенетического подтипа инсульта у пациентов с данными факторами риска.

Концентрация ИЛ6 в основной группе в 1-е сутки составила  $11,15 \pm 4,25$  пг/мл, на 7-е сутки –  $21,62 \pm 11,05$  пг/мл, на 21-е сутки –  $13,96 \pm 7,32$  пг/мл, а в группе контроля –  $4,21 \pm 1,12$  пг/мл. Таким образом, концентрация ИЛ6 была достоверно повышена во все сроки исследования. Значимых различий концентрации ИЛ6 у лиц разного пола не обнаружено как в основной, так и в контрольной группе. В группе контроля концентрация ИЛ6 не зависела от возраста во все сроки исследования.

Наиболее высокий уровень ИЛ6 зафиксирован у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ –  $13,76 \pm 3,63$ ;  $27,84 \pm 8,42$  и  $17,24 \pm 7,90$  пг/мл соответственно в 1-е, на 7-е и 21-е сутки исследования. Наименьшим этот показатель был у пациентов с лакунарным подтипом ИИ:  $6,72 \pm 1,40$ ;  $6,78 \pm 2,13$  и  $7,00 \pm 2,08$  пг/мл соответственно в 1-е, на 7-е и 21-е сутки. У пациентов с кардиоэмболическим и неуточненным подтипами ИИ зарегистрированы следующие значения ИЛ6: в 1-е сутки – соответственно  $11,43 \pm 3,05$  и  $9,12 \pm 3,94$  пг/мл, на 7-е сутки –  $24,72 \pm 7,11$  и  $18,99 \pm 9,43$  пг/мл, на 21-е сутки –  $14,35 \pm 3,44$  и  $15,00 \pm 6,43$  пг/мл. Для



**Рис. 2.** Влияние факторов сердечно-сосудистого риска на концентрацию ИЛ6 в остром периоде ИИ: а – курение, б – АГ, в – гиперхолестеринемия, г – СД, д – ИБС, е – мерцательная аритмия. Черные ящики – отсутствие фактора риска, белые – его наличие. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$



**Рис. 3.** Корреляция концентрации ИЛ6 с выраженностью неврологического дефекта по NIHSS в 1-е (I), на 7-е (II) и 21-е (III) сутки (а) с темпом восстановления в 1-ю неделю (IV), в две последующие недели (V); б)

пациентов со всеми подтипами ИИ, кроме лакунарного, было характерно наличие пиковой концентрации ИЛ6 на 7-е сутки исследования. Тогда как при лакунарном подтипе ИИ после повышения в 1-е сутки во все остальные сроки исследования этот показатель достоверно не изменялся.

На концентрацию ИЛ6 в остром периоде ИИ достоверно влияли следующие факторы сердечно-сосудистого риска: гиперхолестеринемия в 1-е, на 7-е ( $p < 0,01$ ) и 21-е сутки ( $p < 0,05$ ), АГ в 1-е сутки ( $p < 0,05$ ), СД в 1-е и на 7-е сутки ( $p < 0,05$ ) и ИБС во все сроки исследования ( $p < 0,01$ ; рис. 2).

Концентрация ИЛ6 достоверно коррелировала с выраженностью неврологического дефекта во все сроки исследования, максимального значения (0,6) коэффициент корреляции достигал на 7-е сутки ( $p < 0,01$ ). Связь темпа восстановления и концентрации ИЛ6 была недостоверно отрицательной в 1-ю неделю исследования и слабоположительной в последующие сроки (рис. 3).

Для оценки прогностического значения уровня ИЛ6 проводили корреляционный анализ между его величиной в 1-е и 7-е сутки и баллом по NIHSS на 21-е сутки после развития ИИ. Выявлено, что в 1-е сутки он не имеет прогностического значения ( $r = 0,1$ ,  $p = 0,34$ ), но уже на 7-е сутки отмечается прямая достоверная связь этих показателей ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,01$ ).

**Обсуждение.** В остром периоде ИИ достоверно повышено содержание ИЛ6 в периферической крови пациентов. Это можно объяснить тем, что при развитии ИИ активируются резидентная микроглия и астроциты, которые высвобождают большое количество провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ИЛ1 $\beta$ . Этот воспалительный каскад ведет к увеличению повреждения головного мозга, а в периферической крови – к повышению концентрации провоспалительных агентов [12]. При этом как в нашей работе, так и в других исследованиях концентрация провоспалительных агентов прямо коррелировала с объемом инфаркта и тяжестью неврологического дефекта [3, 5, 12]. Наличие инфекционных осложнений, например пневмонии, приводит к значительному повышению концентрации ИЛ6 в крови, которое происходит еще до клинического проявления специфической симптоматики воспаления и может рассматриваться как его предиктор [4]. В нашей работе наличие инфекционных осложнений было критерием исключения пациентов из ис-

следования. Однако хорошо известно, что атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием, которое возникает в артериальной стенке главным образом в ответ на эндогенно модифицированные структуры, особенно окисленные липопротеины (например, окисленный липопротеин низкой плотности), стимулирующие как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ [13]. Врожденный ответ начинается с активации эндотелиальных клеток в стенках сосудов и активации моноцитов/макрофагов; за ним быстро следует адаптивный иммунный ответ на массу потенциальных антигенов, представленных эффекторным Т-лим-

фоцитам с помощью антиген-презентирующих клеток, таких как дендритные клетки. Эти события всегда сопровождаются увеличением концентрации провоспалительных агентов, в том числе ИЛ6, в периферической крови [8]. Таким образом, пациенты с атеросклерозом и ассоциированными с ним гиперхолестеринемией, ИБС и атеротромботическим ИИ должны иметь повышенный уровень ИЛ6, что и продемонстрировало наше исследование: наибольших значений концентрация ИЛ6 достигала у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ. Также наше исследование показало, что у таких пациентов в 1-ю неделю после сосудистой катастрофы отмечался более низкий темп восстановления, чем у пациентов с кардиоэмболическим инсультом, в патогенезе которого атеросклероз не является ведущим, что отражается на уровне неврологического дефекта в исходе острого периода ИИ. Так как концентрация ИЛ6 достоверно не влияет на темп восстановления, то он может рассматриваться не как причина указанных отличий, а лишь как дополнительный диагностический сигнал. Также следует с осторожностью использовать этот показатель как предиктор инфекционных осложнений для принятия решения о превентивной антибиотикотерапии у пациентов с обширным атеротромботическим ИИ.

Наше исследование продемонстрировало положительную достоверную связь концентрации ИЛ6 с наличием СД в 1-е и на 7-е сутки исследования (см. рис. 2, з). И если повышение этого параметра при атеросклерозе, будучи проявлением системного воспалительного процесса, характерно во все сроки исследования, то для пациентов с СД это, вероятно, не так. В экспериментальных работах показано, что ИЛ6 способен ингибировать глюкозозависимую секрецию инсулина; результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что это результат сочетанного действия нескольких сопряженных факторов [14]. Инсулинорезистентность является основным шагом к развитию СД 2-го типа и связана с увеличением содержания циркулирующих цитокинов, что приводит к хроническому воспалению низкого уровня. В частности, при хронических болезненных состояниях повышенный уровень ИЛ6 играет решающую роль в регуляции резистентности к инсулину в периферических тканях и используется в качестве маркера устойчивости к инсулину. Существует также эндогенная регуляция ИЛ6 в ответ на физиче-

ские упражнения, которая связана с улучшенной чувствительностью к инсулину [15].

При остром или преходящем повреждении под влиянием ИЛ6 быстро и заметно увеличивается содержание АМФ-зависимой протеинкиназы в цитоплазме, которая является одним из основных регуляторов энергетического баланса в клетке. Действие этого фермента направлено на компенсацию дефицита АТФ и снижение соотношения АМФ/АТФ в условиях метаболического стресса. Однако при хронических болезненных состояниях повышенный уровень ИЛ6 играет решающую роль в регуляции резистентности к инсулину в периферических тканях и используется в качестве маркера устойчивости к инсулину. Хронически повышенный уровень ИЛ6 приводит к увеличению экспрессии белков-супрессоров цитокиновой сигнальной системы 3 (SOCS3) в скелетных мышцах, печени и жировой ткани путем контроля отрицательной обратной связи на пути Jak/STAT с помощью различных механизмов. Эта повышенная экспрессия SOCS3 опосредует ингибирующее действие ИЛ6 на передачу сигналов инсулина через транспортер глюкозы GLUT4 и метаболизм глюкозы, в том числе в ЦНС [15]. ИЛ6 также способен активировать сигнальные каскады, включающие ядерный фактор NF-κB и киназы JNK, которые ингибируют эффект инсулина путем фосфорилирования рецептора инсулина IRS-1 и тем самым уменьшения транслокации GLUT4 к клеточной мембране [16]. Развитие ИИ приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В частности, увеличивается концентрация кортикостерона, который способен блокировать инсулин-зависимую транслокацию GLUT4 в нейронах [17]. В то же время активация симпатической нервной системы – это еще один путь, по которому развитие ИИ индуцирует иммунный ответ и повышение уровня ИЛ6 на периферии [18]. В нашем исследовании наблюдалась пиковая концентрация ИЛ6 на 7-е сутки, затем она постепенно снижалась. По данным других исследований, пиковые значения нейтрофилов и лимфоцитов, способных секретировать ИЛ6, в периферической крови после развития ИИ приходятся на 2–3-й день, далее их количество постепенно снижается в течение месяца [19]. Причины этого снижения могут быть следующие. На 3–10-е сутки после ИИ становится возможным включение регуля-

торных механизмов по принципу отрицательной обратной связи. Известно, что локальное повышение уровня ИЛ1, ИЛ6, ИЛ10 и ФНОα в ткани головного мозга в результате ИИ может приводить к чрезмерному выделению глюкокортикоидов. В то же время индуцированная инсультом активация симпатической нервной системы вызывает секрецию катехоламинов надпочечниками и нервными окончаниями. Катехоламины и глюкокортикоиды взаимодействуют с рецепторами на поверхности иммунцитов, что сопровождается иммуносупрессией с уменьшением концентрации ИЛ6 [12, 20]. Также существует мнение, что ранний устойчивый воспалительный ответ может истощать иммунную систему, что приводит к подавлению иммунитета и снижению концентрации ИЛ6 [20]. Таким образом, прослеживается патогенетическая связь между концентрацией ИЛ6, наличием СД и стресс-опосредованной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, и связь эта наиболее патогенетически значима в 1-ю неделю после развития ИИ. Учитывая, что в нашем исследовании наличие СД достоверно влияло на темп восстановления после ИИ, а уровень ИЛ6 таким эффектом не обладал, можно сделать вывод, что ИЛ6 не может быть мишенью терапевтического воздействия с целью нейропротекции, а факторы, непосредственно влияющие на развитие инсулинорезистентности при СД, могут.

Концентрация ИЛ6 достоверно коррелировала с выраженностью неврологического дефекта во все сроки исследования. Это связано с тем, что степень неврологического дефекта косвенно отражает объем поврежденной нервной ткани головного мозга – источника ИЛ6 и других провоспалительных цитокинов, стимулирующих выработку ИЛ6 иммунитами. Корреляция темпа восстановления и концентрации ИЛ6, вероятно, отражает вклад данного цитокина в механизмы восстановления.

**Заключение.** Исходя из низких значений коэффициентов корреляции, можно полагать, что для динамики восстановления абсолютная концентрация ИЛ6 не имеет существенного значения и ИЛ6 не может, таким образом, рассматриваться как основная мишень для нейропротекции в остром периоде ИИ. На наш взгляд, выявлять мишени для терапии при ИИ и оценивать ее эффективность можно с помощью такого показателя, как темп восстановления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012:288 [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ischemicheskiy insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
2. Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med.* 2009 Nov 17;7:97. doi: 10.1186/1479-5876-7-97.
3. Waje-Andreassen U, Krakenes J, Ulvestad E, et al. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 2005 Jun; 111(6):360-5.
4. Kwan J, Horsfield G, Bryant T, et al. IL-6 is a predictive biomarker for stroke associated infection and future mortality in the elderly after an ischemic stroke. *Exp Gerontol.* 2013 Sep;48(9): 960-5. doi: 10.1016/j.exger.2013.07.003. Epub 2013 Jul 17.
5. Ballesteros I, Cuartero MI, Pradillo JM, et al. Cytokines and Chemokines in Stroke. In: Caplan LR, Biller J, Leary MC, et al, editors. *Primer on Cerebrovascular Diseases* (2nd Edition). San Diego: Academic Press; 2017. P. 280-4.
6. Borsini A, Zunszain PA, Thuret S, Pariante CM. The role of inflammatory cytokines as key modulators of neurogenesis. *Trends Neurosci.* 2015 Mar;38(3):145-57. doi: 10.1016/j.tins.2014.12.006. Epub 2015 Jan 8.
7. Bakhshi H, Ostovaneh MR, Venkatesh BA, et al. Abstract 14731: Association of Longitudinal Changes in CRP, IL-6, and Fibrinogen Level With Cardiovascular Disease Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2015;132(Suppl 3): A14731.
8. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev.* 2014 May-Jun;22(3):147-51. doi: 10.1097/CRD.000000000000021.
9. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993 Jan;24(1):35-41.
10. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989 Jul; 20(7):864-70.
11. Руженков ВА, Руженкова ВВ. Некоторые аспекты терминологии и классификации аутоагрессивного поведения. Суцидо-

- логия. 2014;5.1(14):41-51. [Ruzhenkov VA, Ruzhenkova, VV. Some aspects of terminology and classification of self-injurious behavior. *Suitsidologiya*. 2014;5.1(14):41-51. (In Russ.)].
12. Brambilla R, Couch Y, Lambertsen KL. The effect of stroke on immune function. *Mol Cell Neurosci*. 2013 Mar;53:26-33. doi: 10.1016/j.mcn.2012.08.011. Epub 2012 Aug 30.
13. Trakhtenberg EF, Goldberg JL. Neuro immune communication. *Science*. 2011 Oct 7;334(6052):47-8. doi: 10.1126/science.1213099.
14. Wang J, Yu L, Jiang C, et al. Cerebral ischemia increases bone marrow CD4+ CD25+ FoxP3+ regulatory T cells in mice via signals from sympathetic nervous system. *Brain Behav Immun*. 2015 Jan;43:172-83. doi: 10.1016/j.bbi.2014.07.022. Epub 2014 Aug 7.
15. Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science*. 2011 Oct 7;334(6052):98-101. doi: 10.1126/science.1209985. Epub 2011 Sep 15.
16. Jickling GC, Liu D, Ander BP, et al. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015 Jun;35(6):888-901. doi: 10.1038/jcbfm.2015.45. Epub 2015 Mar 25.
17. Shim R, Wong CHY. Ischemia, immunosuppression and infection-tackling the predicaments of post-stroke complications. *Int J Mol Sci*. 2016 Jan 5;17(1). pii: E64. doi: 10.3390/ijms17010064.
18. Offner H, Subramanian S, Parker SM, et al. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006 May;26(5):654-65.
19. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016 Dec;109(12):708-715. doi: 10.1016/j.acvd.2016.04.002. Epub 2016 Aug 29.
20. Koloverou E, Panagiotakos D, Chrysohoou C, et al. Single and combined effects of inflammatory markers on diabetes development; the mediating role of obesity: 10-year follow up of the Attica study. *Clin Nutr ESPEN*. 2018 Apr;24:180. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.01.034. Epub 2018 Mar 22.

Поступила 6.07.2018

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.