

ՄԻՆԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ
ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ ԻՌԵՆԱ ԳՈՒՐԳԵՆԻ

**ՑԻՏՈԿԻՆՆԵՐԻ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԵՎ ԱՐՅԱՆ ԲԶԻԶՆԵՐԻ ԱԳՐԵԳԱՏԱՅԻՆ
ՎԻՃԱԿԻ ՀԱՄԱԼԻՐ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ ԻՇԵՄԻԿ ԻՆՍՈՒԼՏԻ ՊԱԹՈԳԵՆԵԶՈՒՄ**

ԺԴ.00.07- «Նյարդաբանություն, հոգեբուժություն և թմրաբանություն»
մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների դոկտորի գիտական աստիճանի
հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ - 2020

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ

ОВАНЕСЯН ИРЭНА ГУРГЕНОВНА

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ И АГРЕГАТНОГО
СОСТОЯНИЯ КЛЕТОК КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО
ИНСУЛЬТА**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.00.07- «Неврология, психиатрия и наркология»

ЕРЕВАН – 2020

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում:

Գիտական խորհրդատու՝ Բ.Գ.Ռ., պրոֆեսոր Արա Միքայելի Մինասյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ Բ.Գ.Ռ., պրոֆեսոր Յուրի Սմբատի Թունյան

Բ.Գ.Ռ., պրոֆեսոր Լիդիա Գրիգորի Գիմոյան


Բ.Գ.Ռ., պրոֆեսոր Պավել Ռուդոլֆի Կամչատնով

Առաջատար կազմակերպություն՝ ՌԴ ԴՊԲԳՀ Նյարդաբանության գիտական կենտրոն

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանայու է 2020թ. հոկտեմբերի 29-ին ժամը 15⁰⁰-ին Մխիթար Հերացու անվան ԵՊԲՀ-ում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի 028-Թերապիա մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, Երևան, 0025, Կորյունի փ. 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Մխիթար Հերացու անվան ԵՊԲՀ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2020թ. սեպտեմբերի 15-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար՝  Բ.Գ.Ռ. Լ.Գ. Թունյան

Тема диссертации утверждена в Ереванском государственном медицинском университете имени Мхитара Гераци.

Научный консультант: д-р мед. наук, профессор Ара Михайлович Минасян

Официальные оппоненты: д-р мед. наук, профессор Юрий Смбаевич Тунян

д-р мед. наук, профессор Лидия Григорьевна Гимоян


д-р мед. наук, профессор Павел Рудольфович Камчатнов

Ведущая организация: ФГБНУ «Научный центр неврологии» РФ

Защита диссертации состоится 29 октября 2020 г. в 15⁰⁰ на заседании специализированного совета ВАК РА 028-Терапия при ЕрГМУ им. Мхитара Гераци (РА, Ереван, 0025, ул. Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕрГМУ им. Мхитара Гераци.

Автореферат разослан 15 сентября 2020 г.

Ученый секретарь специализированного совет  Ի-ր մեդ. նաւ Լ.Գ. Թունյան

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Широкое распространение, высокая смертность и инвалидизация вследствие цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и наиболее тяжелого их проявления – инсультов, делают профилактику и лечение этих болезней самыми актуальными медико-социальными проблемами. По данным Е.И Гусева и соавт. в мире около 9 млн. человек страдают ЦВЗ, среди которых основное место занимают инсульты, каждый год поражающие от 5,6 до 6,6 млн. человек и уносящие 4,6 млн. жизней. Инвалидизация после перенесенного инсульта составляет 3,2 на 10 тыс. населения, занимая первое место среди всех причин первичной инвалидности. Многие миллионы людей, перенесших инсульт, становятся инвалидами.

По данным статистического ежегодника МЗ РА «Здоровье и здравоохранение – 2018» в Армении с 2014 по 2016 гг. наблюдался рост показателей как впервые выявленной заболеваемости (инцидент), так и общей заболеваемости/распространенности (превалент) ИИ. Так, инцидент ИИ, который в 2014 г. составлял 44,2, возрос и в 2016 г. составил 49,5 (на 100000 населения соответственно). Превалент ИИ, который в 2014 г. составлял 99,9, также возрос и в 2016 г. составил 116,4 (на 100000 населения соответственно). Смертность от ИИ, которая в 2014 г. составляла 50,5, при этом, практически не изменилась и в 2016 г. составила 52,3 (на 100000 населения соответственно). Несколько иная картина наблюдается в последние 2-3 года. Так, в 2017 г. инцидент ИИ составил 46,6, превалент – 16,6, а смертность – 33,9 (на 100000 населения соответственно). В 2018 г. эти показатели еще более снизились и составили соответственно 39,4, 112,0 и 17,8.

Такой значительный спад смертности в первую очередь объясняется резким снижением инцидента, что, по всей вероятности, обусловлено успешной профилактикой факторов риска ИИ (атеросклероз, артериальная гипертензия, курение и т.п.) в последние 2-3 года, а также улучшением качества медицинской помощи.

В многочисленных работах показано, что в патогенезе ИИ значительную роль играют расстройства микроциркуляции (МЦ) и, в частности, ее главного звена – реологических и агрегатных свойств клеток крови (АСКК). Доказано, что в остром периоде ИИ развивается спазм артериол и прекапилляров с декапилляризацией тканей, к которому затем присоединяется внутрисосудистая агрегация эритроцитов (АЭ) и повышение проницаемости капилляров. В этот же период развивается агрегация тромбоцитов (АТ), приводящая к появлению микротромбов,

окклюзирующих еще функционирующие капилляры [Belniak-Legiec E., Stelmasiak Z., 2004; Jover E. et al., 2014; Lim S. et al., 2015; Tobin WO. et al., 2013]. Таким образом, после первичного ишемического удара развивается целый каскад расстройств МЦ, усугубляющих ишемию головного мозга [Ованесян Г.А., 2000].

Установлено также, что провоспалительные цитокины вызывают и поддерживают в очаге ишемии воспалительную реакцию, что приводит к отсроченной гибели нейронов, тяжелому клиническому течению и неблагоприятному исходу ИИ [Жданов Г.Н., 2007; Никифорова (Постникова) Т.А., 2014; Tuttolomondo A. et al., 2008]. Согласно гипотезе A. Chamorro [Chamorro A., 2004] в остром периоде ИИ после активации и дегрануляции из лизированных тромбоцитов выделяется ряд провоспалительных цитокинов, в частности IL-6. К сожалению, данная гипотеза не получила своего развития и подтверждения, так как, судя по данным литературы, никаких исследований в этом направлении в дальнейшем не проводилось.

Однако, в доступной литературе мы не обнаружили концептуальных исследований, обобщающих сведения о взаимосвязи двух процессов в патогенезе ИИ: лизис тромбоцитов и экспрессия синтеза цитокинов.

В наших предыдущих исследованиях мы показали взаимосвязь между уровнем провоспалительного интерлейкина IL-1 β в крови и расстройствами АСКК [Ованесян И.Г., 2008]. Так, было показано, что в остром периоде ИИ имеются значительные расстройства АСКК, характеризующиеся повышением АЭ и АТ и снижением ДЭ. Также было показано, что интерлейкин IL-1 β в процессах повреждения-защиты играет нейродеструктивную роль.

Всё вышеизложенное дает основание полагать, что в патогенезе ИИ после первичного ишемического удара ведущую и инициирующую роль играют расстройства МЦ. Имеется мнение о том, что в результате активации и агрегации из тромбоцитов выделяются цитокины, обуславливающие развитие воспалительного процесса в зоне ишемии. В то же время открыт ряд цитокинов, обладающих нейропротекторным, ремоделирующим действием.

Таким образом, судя по обзору литературных источников, проблеме изучения роли системы цитокинов в патогенезе ИИ уделяется должное внимание со стороны зарубежных исследователей. В то же время, в доступной литературе сведения о взаимосвязи системы цитокинов с системой АСКК в патогенезе ИИ отсутствуют. Не проводились комплексные концептуальные исследования уровня провоспалительных

и противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови, спинномозговой жидкости и ткани мозга при ИИ. Отсутствуют данные о связи между состоянием АСКК, системой цитокинов и неврологическим статусом больных ИИ. Соответственно, не раскрыта взаимосвязанная роль систем АСКК и цитокинов в патогенезе ИИ.

Между тем, подобные исследования могут существенно расширить понимание интимных патогенетических механизмов ИИ, что, в свою очередь, послужит основой для разработки новых схем патогенетической терапии.

Все вышесказанное и обусловило проведение настоящего исследования.

Цель исследования. Выявление роли изменений цитокинового профиля и расстройств агрегатных свойств клеток крови, а также оценка их прогностической значимости в патогенезе и динамике развития ишемического инсульта.

Задачи.

1. Исследовать состояние агрегатных свойств клеток крови и деформабельности эритроцитов у больных в острейшем (1-3 сутки) и остром (7-10 сутки) периодах ишемического инсульта.
2. Исследовать уровень и динамику провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-18 TNF- α) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в сыворотке крови больных в острейшем (1-3 сутки) и остром (7-10 сутки) периодах ишемического инсульта.
3. Исследовать уровень и динамику провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-18 TNF- α) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в спинномозговой жидкости больных в острейшем (1-3 сутки) и остром (7-10 сутки) периодах ишемического инсульта.
4. Провести анализ взаимосвязи между уровнем провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови и в спинномозговой жидкости и состоянием агрегатных свойств клеток крови у больных в острейшем и остром периодах ишемического инсульта.
5. Провести анализ взаимосвязи между степенью тяжести клинического состояния больных, прогнозом ишемического инсульта, цитокиновым профилем и системой агрегатных свойств клеток крови.
6. Разработать концепцию о взаимосвязанной роли систем агрегатных свойств клеток крови и цитокинов в патогенезе ишемического инсульта.

Структура (дизайн) исследования. Обсервационное проспективное клиническое когортное исследование «до-после» (cohort before-after study).

Учреждения, в которых выполнялась работа. Отделение общей и сосудистой неврологии медицинского центра «Сурб Григор Лусаворич»; кафедра неврологии факультета послевузовского и непрерывного образования ЕГМУ им. Мхитара Гераци; учебно-методический центр доказательной медицины Республиканской научной медицинской библиотеки МЗ РА.

Источник финансирования исследований. Финансирование научных клинических исследований производилось при содействии Государственного комитета по науке Министерства образования и науки Республики Армения (грант №11-3b496); источник финансирования не участвовал в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения о публикации результатов.

Конфликт интересов. При планировании настоящей работы потенциального конфликта интересов при проведении исследования и опубликования его результатов (статьи, тезисы к докладам, диссертационная работа) не предвиделось. В настоящее время, при представлении диссертационной работы к официальной защите можно констатировать, что конфликт интересов отсутствует.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное исследование агрегатных свойств клеток крови и цитокинов в острейшем и остром периодах ишемического инсульта.

Впервые с применением методологии доказательной медицины проведена сравнительная оценка показателей агрегации эритроцитов и тромбоцитов, а также цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-18, TNF- α в острейшем и остром периодах ишемического инсульта.

Впервые с применением методологии доказательной медицины проведена сравнительная оценка показателей агрегатных свойств клеток крови, цитокинов и неврологического статуса больных в острейшем и остром периодах ишемического инсульта.

Впервые с применением методологии доказательной медицины проведен сравнительный анализ прогностической значимости тестов определения агрегации тромбоцитов и интерлейкина IL-1 β .

Впервые с применением методологии доказательной медицины проведен сравнительный анализ уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и спинномозговой жидкости больных в острейшем периоде ишемического инсульта.

Впервые выявлены реципрокные отношения между провоспалительными интерлейкинами IL-1 β и IL-6 и противовоспалительным интерлейкином IL-4 в остром периоде ишемического инсульта.

Впервые выявлены потенцирующие взаимные эффекты между провоспалительными цитокинами IL-1 β , IL-6, IL-18 и TNF- α в острейшем и остром периодах ишемического инсульта.

Практическая значимость. Полученные данные могут служить основой при разработке Национальных протоколов ведения больных ИИ.

Апробация диссертации. Основные результаты и положения диссертации доложены и обсуждены на VII и VIII международных конференциях «Гемореология и микроциркуляция» (Ярославль, 2009, 2011), 12-ом Европейском конгрессе по неврологическим наукам (Мадрид, 2008), 2-ой международной конференции «Доказательная медицина: от теории к практике» (Ереван, 2015), 2-ой международной конференции «Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия» (Смоленск, 2016). Апробация диссертации состоялась 26.09.2019 г. на заседании специализированной экспертной комиссии «Внутренние болезни» при Научно-координационном совете Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци (протокол №5) и 18.12.2019 г. на заседании Научно-координационного совета Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци (протокол №6).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 39 научных работ (23 статьи и 16 тезисов), в которых изложены основные положения проведенных исследований.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 298 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, пятнадцати глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 277 наименований источников литературы, а также 1-ой схемы, иллюстрирующей концепцию о взаимосвязанной роли систем микроциркуляции и цитокинов в патогенезе ишемического инсульта и 1-го приложения, содержащего перечень условных

обозначений, терминов и аббревиатур, использованных в тексте диссертации. Работа иллюстрирована 149-ью таблицами и 23-мя рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При планировании и проведении настоящего исследования мы руководствовались рекомендациями, изложенными в бюллетене STROBE, в руководстве «Клиническая эпидемиология», а также в методических монографиях и руководствах по написанию диссертационных работ.

Определение объема выборки для получения репрезентативных средних величин было произведено после пробного, пилотного проспективного исследования, в которое были включены 10 больных ИИ. Исходя из результатов пилотного исследования, в настоящее основное исследование было включено 132 больных ИИ, поступивших на лечение в отделение общей и сосудистой неврологии НМЦ «Сурб Григор Лусаворич» в период с 2011 по 2013 гг. При формировании когорты больных ИИ мы включали и исключали участников исследования согласно критериям включения и исключения. Согласно протоколу исследования проводили на двух этапах: острейший период (1-е сутки госпитализации) и острый период (7-е сутки госпитализации).

Из 132-х больных ИИ у 97-и (73,5%) отмечалось благоприятное течение болезни, а у 35-и (26,5%) больных наступил летальный исход. Больные экзитировали в различные сроки после госпитализации, в связи с чем эти случаи исключались из исследования. Еще 4 участника выбыли из исследования в связи с отказом от лечения. Таким образом, оба этапа исследования прошли 108 больных ИИ: 59 (54,6%) мужчин и 49 (45,4%) женщин. Из них 93 (86,1%) выписались из клиники с улучшением состояния, а у 15-и (13,9%) отмечался летальный исход.

В качестве критериев оценки исхода была выбрана одна из самых «твёрдых» конечных точек: благоприятный или же неблагоприятный (летальный) исход, а также более «мягкая» конечная точка: неврологический статус, оцененный согласно шкале NIHSS.

По этническому признаку больные нашей когорты распределились следующим образом: 104 (96,3%) – армяне; 2 (1,9%) – езиды; 2 (1,9%) – русские. Таким образом,

можно сказать, что все дальнейшие результаты анализа получены нами для больных ИИ из армянской популяции, проживающей на территории Армении.

Основными модифицируемыми факторами риска (ФР) развития ИИ у больных нашей когорты были, в большей степени, атеросклероз, гипертония, ИБС, диабет и их различные сочетания и, в меньшей степени, курение и стресс, которые служили ФР, в основном, у мужчин молодого возраста.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование, включавшее лабораторные, радиологические методы исследования. Оценка неврологического статуса производилась при помощи балльной шкалы NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) с градацией баллов соответственно выраженности неврологического дефицита (НД): 1-ая степень – состояние удовлетворительное; 2-ая степень – неврологические нарушения легкой степени; 3-ья степень – неврологические нарушения средней степени; 4-ая степень – тяжелые неврологические нарушения; 5-ая степень – неврологические нарушения крайней степени тяжести; 6-ая степень – кома.

Исследование АЭ и АТ производилось нефелометрическим методом при помощи анализатора агрегации (СССР), а ДЭ – фильтрационным методом. Для исследования содержания цитокинов в крови и спинномозговой жидкости применяли иммуноферментный метод.

Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке с использованием параметрических (одновыборочный t -критерий, t -критерий Стьюдента для независимых выборок) и непараметрических критериев (критерий Колмогорова-Смирнова, одновыборочный биномиальный критерий, критерий согласия χ^2 Пирсона, критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Краскелла-Уоллиса, точный критерий Фишера). Применение того или иного критерия было обусловлено видами выборок и типами распределения переменных.

Для расчета *относительного риска* – ОР (relative risk) и *отношения шансов* – ОШ (odds ratio) использовали четырехпольную таблицу сопряженности (crosstabs). Анализ чувствительности и специфичности методов определения показателей АСКК и цитокинов провели при помощи таблицы сопряженности.

На этапах выполнения работы методологическая помощь была оказана со стороны учебно-методического Центра доказательной медицины РНМБ МЗ РА.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап исследования начинался в острейшем периоде заболевания (1 сутки госпитализации). У больных натошак забирались пробы венозной крови и производилось определение степени АЭ, АТ и ДЭ и цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-18 и TNF- α .

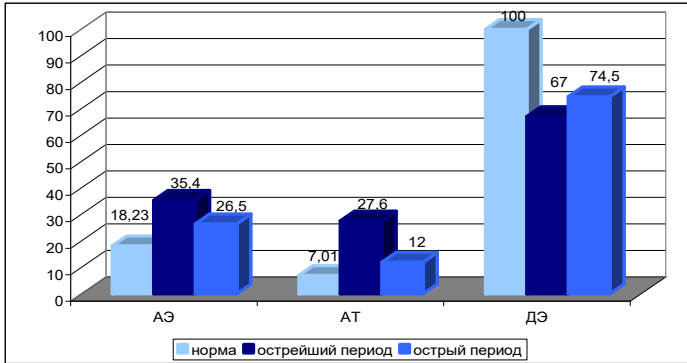


Рисунок 1. Показатели АСКК у больных в острейшем и остром периодах ИИ.

Как видно из рис. 1, при 95% ДИ медианное значение АЭ для больных в острейшем периоде ИИ находится в пределах от 35,0 до 35,80 %, АТ – от 27,00 до 28,00 %, а ДЭ – от 62,00 до 68,00 %, а для больных в остром периоде: АЭ – от 26,0 до 26,95 %, АТ – от 11,90 до 12,30 %, а ДЭ – от 74,00 до 76,00 %.

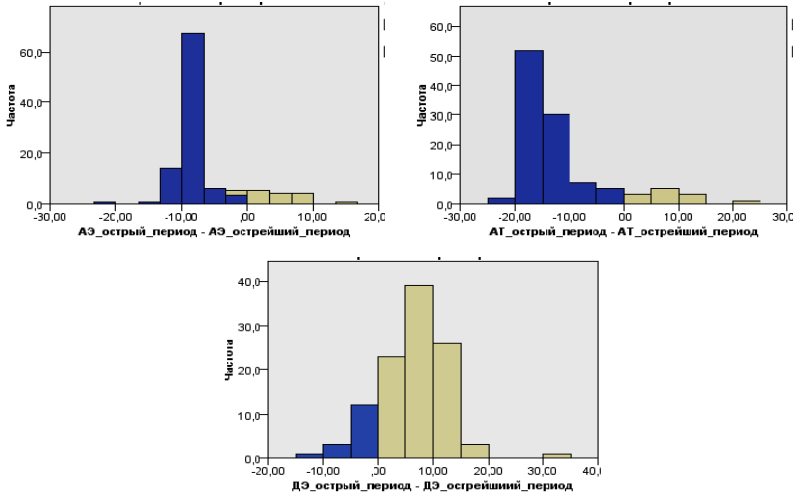


Рисунок 2. Сравнение показателей АСКК на этапах исследования

Как видно из рис. 2, показатели АЭ и АТ в остром периоде по сравнению с острейшим периодом значительно снизились ($W = -7,950$ и $W = -8,204$ соответственно). Показатели ДЭ, напротив, по сравнению с острейшим периодом возросли ($W = 7,557$). Во всех случаях сравнения разница статистически значима ($p < 0,001$).

Таким образом, в результате интенсивного лечения к исходу 7-х суток госпитализации (острый период) отмечается значительное снижение показателей АЭ и АТ и, соответственно, повышение показателей ДЭ. В общем, можно констатировать, что в остром периоде происходит улучшение показателей АСКК.

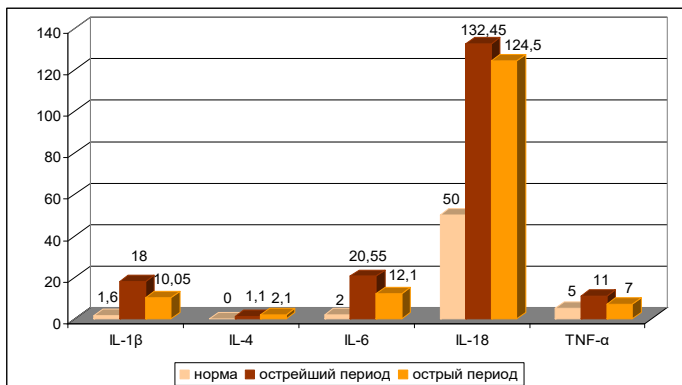


Рисунок 3. Показатели цитокинов у больных в острейшем и остром периодах ИИ.

Как видно из рис. 3, при 95% ДИ медианное значение IL-1β для популяции больных в острейшем периоде ИИ будет находиться в пределах от 14,50 до 19,20 пг/мл, IL-4 – от 1,09 до 1,10 пг/мл, IL-6 – от 18,60 до 22,20 пг/мл, IL-18 – от 99,35 до 185,55 пг/мл и TNF-α – от 8,00 до 16,00 пг/мл. Из рис. 3 также видно, что при 95% ДИ медианное значение IL-1β для популяции больных в остром периоде ИИ будет находиться в пределах от 10,00 до 10,25 пг/мл, IL-4 – от 2,08 до 2,19 пг/мл, IL-6 – от 10,10 до 15,45 пг/мл, IL-18 – от 71,90 до 157,68 пг/мл и TNF-α – от 5,10 до 12,00 пг/мл.

Как видно из рис. 4, показатели IL-1β и IL-6 в остром периоде по сравнению с острейшим периодом снизились ($W = -7,826$ и $W = -5,240$ соответственно). Показатели IL-4, напротив, по сравнению с острейшим периодом значительно возросли ($W = 8,343$). Показатели IL-18 и TNF-α в остром периоде по сравнению с острейшим периодом практически не изменились ($W = -1,487$ и $W = -1,116$; $p = 0,137$ и $p = 0,265$ соответственно). Таким образом, к исходу 7-х суток госпитализации отмечается снижение показателей IL-1β и IL-6 и, наоборот, повышение показателей IL-4.

Показатели IL-18 и TNF- α в остром периоде по сравнению с острейшим периодом практически не претерпевают изменений, хотя и имеют тенденцию к снижению.

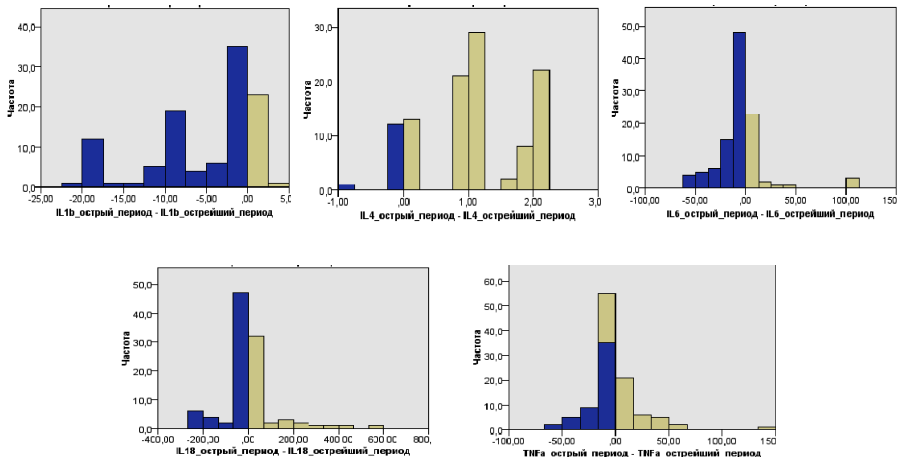


Рисунок 4. Сравнение показателей цитокинов на этапах исследования

Значительное повышение уровня цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-18 и TNF- α в острейшем периоде ИИ дает основание предположить, что непосредственной причиной интенсивного синтеза цитокинов является ишемия головного мозга. Однако выявленные в том же острейшем периоде резкие расстройства АСКК дают не менее веские основания для выдвижения гипотезы о том, что эти два процесса – синтез цитокинов и агрегация форменных элементов крови взаимосвязаны. Следовательно, дальнейшим этапом наших исследований явился анализ взаимосвязи между показателями АСКК и цитокинов.

Таблица 1

Корреляционные связи между показателями АЭ и цитокинов в острейшем периоде ИИ

Показатели	АЭ	IL-1 β	IL-4	IL-6	IL-18	TNF- α
АЭ	1	0,353**	-0,117	0,278**	0,097	0,083
IL-1 β	0,353**	1	-0,117	0,230*	0,208*	0,309**
IL-4	-0,117	-0,117	1	-0,104	-0,080	0,007
IL-6	0,278**	0,230*	-0,104	1	-0,003	0,091
IL-18	0,097	0,208*	-0,080	-0,003	1	0,045
TNF- α	0,083	0,309**	0,007	0,091	0,045	1

Примечание: * отмечен уровень значимости коэффициента корреляции при $p < 0,05$;
 ** отмечен уровень значимости коэффициента корреляции при $p < 0,01$.

Как видно из табл. 1, между АЭ и IL-1 β отмечалась значимая положительная корреляционная связь средней силы выраженности ($r_s=0,353$, $p<0,001$). Между АЭ и IL-6 отмечалась значимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s=0,278$, $p=0,004$).

Таблица 2

Корреляционные связи между показателями АТ и цитокинов в острейшем периоде ИИ

Показатели	АТ	IL-1 β	IL-4	IL-6	IL-18	TNF- α
АТ	1	0,375**	-0,095	0,100	0,119	0,027
IL-1 β	0,375**	1	-0,117	0,230	0,208*	0,309**
IL-4	-0,095	-0,117	1	-0,104	-0,080	0,007
IL-6	0,100	0,230*	-0,104	1	-0,003	0,091
IL-18	0,119	0,208*	-0,080	-0,003	1	0,045
TNF- α	0,027	0,309**	0,007	0,091	0,045	1

Примечание: те же, что и к табл. 1.

Как видно из табл. 2, между АТ и IL-1 β отмечалась значимая положительная корреляционная связь средней силы выраженности ($r_s=0,375$, $p<0,001$). Следовательно, в острейшем периоде ИИ значительные расстройства АЭ и АТ сопровождаются повышением синтеза ИЛ-1 β и, отчасти, IL-6.

Таблица 3

Корреляционные связи между показателями АЭ и цитокинов в остром периоде ИИ

Показатели	АЭ	IL-1 β	IL-4	IL-6	IL-18	TNF- α
АЭ	1	0,337**	-0,282**	0,250**	0,203*	0,229*
IL-1 β	0,337**	1	-0,329**	0,451**	0,217*	0,381**
IL-4	-0,282**	-0,329**	1	-0,394**	-0,204*	-0,229*
IL-6	0,250**	0,451**	-0,394**	1	0,205*	0,387**
IL-18	0,203*	0,217*	-0,204*	0,205*	1	0,242*
TNF- α	0,229*	0,381**	-0,229*	0,387**	0,242*	1

Примечание: те же, что и к табл. 1.

Как видно из табл. 3, между АЭ и IL-1 β отмечалась значимая положительная корреляционная связь средней силы выраженности ($r_s=0,337$, $p<0,001$). Между АЭ и IL-6, IL-18, TNF- α отмечалась значимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s=0,250$, $p=0,009$; $r_s=0,203$, $p=0,041$; $r_s=0,229$, $p=0,018$ соответственно).

Как видно из табл. 4, между АТ и IL-1 β и между АТ и TNF- α отмечалась значимая положительная корреляционная связь средней силы выраженности ($r_s=0,362$, $p<0,001$; $r_s=0,304$, $p=0,002$ соответственно). Между АТ и IL-6 отмечалась значимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s=0,209$, $p=0,030$). Между АТ и IL-4

отмечалась значимая отрицательная корреляционная связь средней силы выраженности ($r_s=0,329$, $p<0,001$).

Таблица 4

Корреляционные связи между показателями АТ и цитокинов в остром периоде ИИ

Показатели	АТ	IL-1 β	IL-4	IL-6	IL-18	TNF- α
АТ	1	0,362**	-0,329**	0,209*	0,097	0,304*
IL-1 β	0,362**	1	-0,329**	0,451**	0,217*	0,381**
IL-4	-0,329**	-0,329**	1	-0,394**	-0,204*	-0,229*
IL-6	0,209*	0,451**	-0,394**	1	0,205*	0,387**
IL-18	0,097	0,217*	-0,204*	0,205*	1	0,242*
TNF- α	0,304**	0,381**	-0,229*	0,387**	0,242*	1

Примечание: те же, что и к табл. 1.

Следовательно, в остром периоде ИИ уменьшение расстройств АЭ и АТ сопровождается снижением синтеза ИЛ-1 β , IL-6, IL-18 и TNF- α . В то же время, с уменьшением расстройств АЭ и АТ происходит увеличение синтеза ИЛ-4.

Значительный интерес представлял вопрос о взаимосвязи различных цитокинов между собой, т.е. о взаимном влиянии цитокинов.

Таблица 5

Корреляционные связи между показателями цитокинов в острейшем периоде ИИ

Показатели	IL-1 β	IL-4	IL-6	IL-18	TNF- α
IL-1 β	1	-0,117	0,230*	0,208*	0,309**
IL-4	-0,117	1	-0,104	-0,080	0,007
IL-6	0,230*	-0,104	1	-0,003	0,091
IL-18	0,208*	-0,080	-0,003	1	0,045
TNF- α	0,309**	0,007	0,091	0,045	1

Примечание: те же, что и к табл. 1.

Как видно из табл. 5, в острейшем периоде ИИ между IL-1 β и TNF- α отмечалась значимая положительная корреляционная связь средней силы выраженности ($r_s=0,309$, $p=0,001$). Между IL-1 β и IL-6 и между IL-1 β и IL-18 отмечалась значимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s=0,230$, $p=0,017$; $r_s=0,208$, $p=0,036$ соответственно). В остальных случаях сравнения корреляционная связь слабая и статистически незначимая.

Таким образом, в острейшем периоде ИИ отмечается положительная корреляционная связь средней силы выраженности между IL-1 β и TNF- α . Отмечается положительная слабая корреляционная связь между IL-1 β и IL-6 и между IL-1 β и IL-18.

Как видно из табл. 6, в остром периоде ИИ между IL-1 β и IL-6, TNF- α отмечалась значимая положительная корреляционная связь средней силы

выраженности ($r_s=0,450$, $p<0,001$; $r_s=0,381$, $p<0,001$ соответственно). Между IL-1 β и IL-4 отмечалась значимая отрицательная корреляционная связь средней силы выраженности ($r_s=-0,329$, $p=0,001$). Между IL-1 β и IL-18 отмечается значимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s=0,217$, $p=0,029$).

Таблица 6

Корреляционные связи между показателями цитокинов в остром периоде ИИ

Показатели	IL-1 β	IL-4	IL-6	IL-18	TNF- α
IL-1 β	1	-0,329**	0,451**	0,217*	0,381**
IL-4	-0,329**	1	-0,394**	-0,204*	-0,229*
IL-6	0,451**	-0,394**	1	0,205*	0,387**
IL-18	0,217*	-0,204*	0,205*	1	0,242*
TNF- α	0,381**	-0,229*	0,387**	0,242*	1

Примечание: те же, что и к табл. 1.

Между IL-4 и IL-6 отмечалась значимая отрицательная корреляционная связь средней силы ($r_s=-0,394$, $p<0,001$). Между IL-4 и IL-18, TNF- α отмечается значимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s=,204$, $p=0,040$; $r_s=0,229$, $p=0,018$ соответственно). Между IL-6 и TNF- α отмечалась значимая положительная корреляционная связь средней силы ($r_s=0,387$, $p<0,001$). Между IL-6 и IL-18 отмечается значимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s=0,205$, $p=0,039$). Между IL-18 и TNF- α отмечалась значимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s=0,242$, $p=0,015$).

Таким образом, в остром периоде ИИ отмечается положительная корреляционная связь средней силы выраженности между IL-1 β и IL-6, между IL-1 β и TNF- α и между IL-6 и TNF- α . Отмечается положительная слабая корреляционная связь между IL-1 β и IL-18, между IL-4 и IL-18, между IL-4 и TNF- α , между IL-6 и IL-18 и между IL-18 и TNF- α . Отмечается отрицательная корреляционная связь средней силы выраженности между IL-4 и IL-1 β и между IL-4 и IL-6.

Следовательно, между провоспалительными интерлейкинами IL-1 β и IL-6 и противовоспалительным интерлейкином IL-4 наличествуют выраженные реципрокные отношения. Между цитокинами IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α имеется разной силы выраженности взаимосвязь, свидетельствующая о наличии потенцирующих взаимных эффектах между провоспалительными цитокинами.

Как видно из табл. 7, в острейшем периоде ИИ у большинства больных (77 пациентов; 71,3%) отмечалась 3-ья степень НД. В остром периоде ИИ у подавляющего большинства больных (82 пациента; 75,9%) отмечалась 2-ая степень

НД. 5-ая степень НД зафиксирована у 9 (8,3%) пациентов. 4-ая степень НД отмечалась у 6 (5,6%) пациентов. 3-ья степень.

Таблица 7

Показатели неврологического статуса больных в острейшем и остром периодах ИИ

Градация неврологического дефицита	Острейший период		Острый период	
	абс. число	%	абс. число	%
1-ая степень	0	0,0	6	5,6
2-ая степень	10	9,3	82	75,9
3-ья степень	77	71,3	5	4,6
4-ая степень	21	19,4	6	5,6
5-ая степень	0	0,0	9	8,3
Итого	108	100,0	108	100,0

Значительный интерес представляло выявление различий между степенью выраженности НД в остром периоде по сравнению с острейшим периодом.

Анализ показал, что критерий Пирсона равен $\chi^2_{(8)}=79,104$ ($p<0,001$), что больше критического значения (26,130) и свидетельствует о том, что у больных ИИ в результате интенсивного лечения к исходу 7-х суток госпитализации (острый период) отмечается уменьшение НД и улучшение НС.

Для выявления взаимосвязи между показателями АСКК и NIHSS мы перекодировали переменные «АЭ» и «АТ», модифицировав их в категориальные. В качестве пограничных значений были выбраны средние показатели нормы: для АЭ = 27,00%; для АТ = 20,00%.

Критерий χ^2 Пирсона, рассчитанный для АЭ в острейшем периоде, равен $\chi^2_{(2)}=3,740$ ($p=0,154$), что меньше критического значения (5,991) и, следовательно, между величиной АЭ и НС статистически значимая связь отсутствует. Критерий χ^2 Пирсона, рассчитанный для АТ, равен $\chi^2_{(2)}=6,918$ ($p=0,031$), что больше критического значения (5,991). Следовательно, с повышением АТ нарастает степень выраженности НД.

Критерий χ^2 Пирсона рассчитанный для АЭ в остром периоде, равен $\chi^2_{(4)}=19,975$ ($p<0,001$), что больше критического значения (13,277) и, следовательно, с повышением АЭ нарастает степень выраженности НД. Критерий χ^2 Пирсона, рассчитанный для АТ, равен $\chi^2_{(4)}=85,221$ ($p<0,001$), что гораздо больше критического значения (13,277) и, следовательно, с повышением АТ нарастает степень выраженности НД.

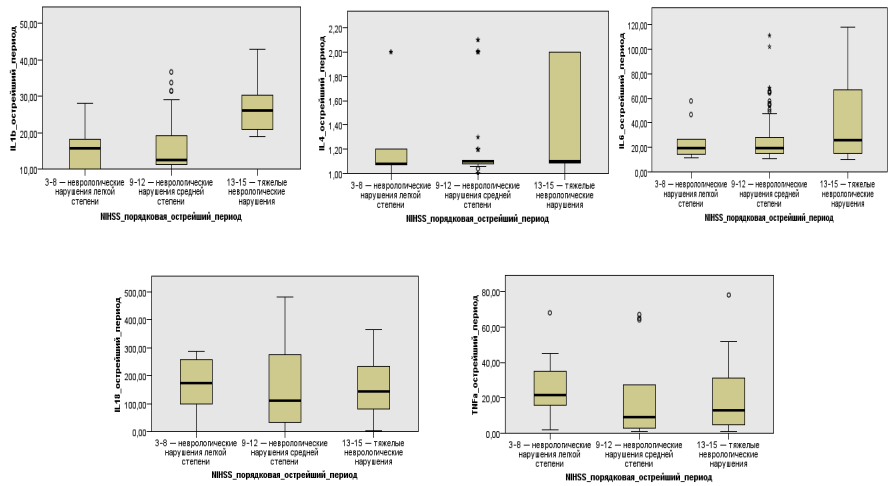


Рисунок 5. Взаимосвязь показателей цитокинов и НИСН в остром периоде ИИ

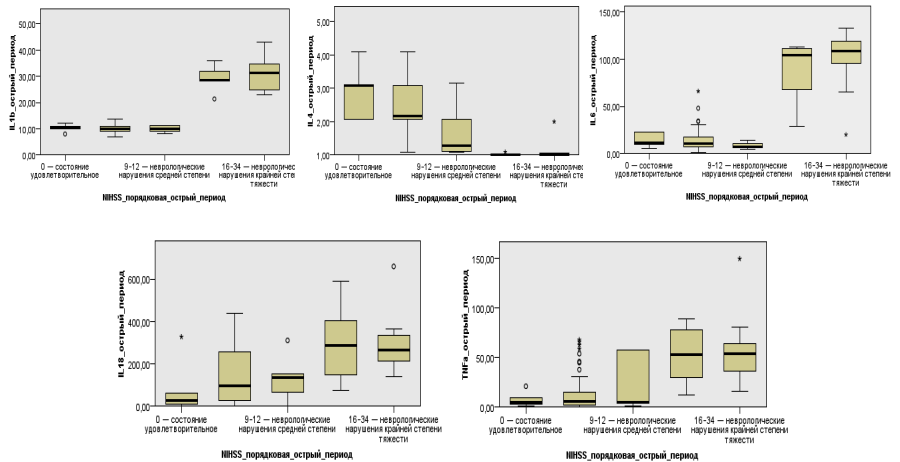


Рисунок 6. Взаимосвязь показателей цитокинов и НИСН в остром периоде ИИ

Как видно из рис. 5, в остром периоде ИИ между показателями IL-4, IL-6, IL-18, TNF-α и НИСН значимая связь отсутствует. Следовательно, повышение/понижение уровня цитокинов практически не влияет на степень выраженности неврологического дефицита. Исключение составляет показатели IL-1β:

в острейшем периоде ИИ при повышении уровня IL-1 β нарастает степень выраженности НД.

Как видно из рис. 6, в остром периоде ИИ имеется статистически значимая связь между показателями IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-18, TNF- α и NIHSS. Следовательно, в остром периоде ИИ при повышении уровня цитокинов нарастает степень выраженности НД.

Таблица 8

Относительный риск наступления благоприятного/летального исхода в зависимости от показателей АСКК

АСКК	Х	ОР	Значение	95% ДИ	
				нижняя граница	верхняя граница
АЭ1	27%	летальный исход	6,432	0,881	46,949
		благоприятный исход	0,835	0,737	0,946
АТ1	20%	летальный исход	–	–	–
		благоприятный исход	0,819	0,741	0,906
АЭ2	27%	летальный исход	–	–	–
		благоприятный исход	1,357	1,162	1,585
АТ2	20%	летальный исход	74,941	10,540	532,856
		благоприятный исход	0,178	0,064	0,498

Примечание: 1 – острейший период ИИ; 2 – острый период ИИ

Как видно из табл. 8, в острейшем периоде ИИ при значениях АЭ выше среднего значения 27% ОР вероятности летального исхода \approx 6 раз выше, чем значения АЭ ниже 27%. В то же время, при данной величине АЭ ОР благоприятного исхода снижается. Так как в острейшем периоде все больные с АТ выше среднего значения 20% экзитировали, ОР вероятности летального исхода рассчитать невозможно. ОР вероятности благоприятного исхода при данной величине АТ снижается.

Так как в остром периоде все больные с АЭ выше 27% экзитировали рассчитать ОР вероятности летального исхода невозможно. ОР вероятности благоприятного исхода при данной величине АЭ повышается. В остром периоде, при величине АТ выше 20% ОР свидетельствует об очень высокой вероятности летального исхода. ОР вероятности благоприятного исхода при данной величине АТ снижается.

Таким образом, между показателями АСКК в острейшем и остром периодах ИИ и вероятностью наступления благоприятного/летального исхода имеется взаимосвязь той или иной степени выраженности. Так, в острейшем периоде ИИ выраженные

расстройства АЭ и АТ свидетельствуют о большей вероятности наступления летального исхода. С улучшением состояния АСКК в остром периоде ИИ, возрастает вероятность наступления благоприятного исхода.

Таблица 9

Относительный риск наступления благоприятного/летального исхода в зависимости от уровня цитокинов в острейшем периоде ИИ

Цитокины	X	ОР	Значение	95% ДИ	
				нижняя граница	верхняя граница
IL-1 β	15,0 пг/мл	благоприятный исход	0,754	0,653	0,870
IL-4	1,2 пг/мл	летальный исход	0,621	0,188	2,050
		благоприятный исход	1,070	0,921	1,243
IL-6	18,0 пг/мл	летальный исход	4,300	1,021	18,112
		благоприятный исход	0,839	0,731	0,963
IL-18	100,0 пг/мл	летальный исход	3,158	0,948	10,519
		благоприятный исход	0,846	0,724	0,988
TNF- α	15,0 пг/мл	летальный исход	0,904	0,347	2,357
		благоприятный исход	1,017	0,871	1,187

Из табл. 9 видно, что, так как в острейшем периоде ИИ все больные с IL-1 β выше среднего значения 15,0 пг/мл экзистировали, рассчитать ОР вероятности летального исхода невозможно. ОР вероятности благоприятного исхода при данной величине IL-1 β снижается. При величине IL-4 выше 1,2 пг/мл ОР вероятности летального исхода снижается. ОР благоприятного исхода свидетельствует о равной вероятности шансов наступления того или иного исхода. При величине IL-6 выше 18,0 пг/мл ОР вероятности летального исхода повышается в 4,3 раза. В то же время, ОР вероятности благоприятного исхода снижается. При величине IL-18 выше 100,0 пг/мл ОР вероятности летального исхода повышается в 3,2 раз. В то же время, ОР вероятности благоприятного исхода снижается. При величине TNF- α выше 15,0 пг/мл как ОР вероятности летального исхода, так и ОР вероятности благоприятного исхода свидетельствует о равной вероятности наступления как летального так благоприятного исхода. Из табл. 10 видно, что, так как в остром периоде ИИ у всех больных с IL-1 β больше 15,0 пг/мл наступил летальный исход, а у всех больных с IL-1 β меньше 15,0 пг/мл наступил благоприятный исход, рассчитать ОР невозможно.

Относительный риск наступления благоприятного/летального исхода в зависимости от уровня цитокинов в остром периоде ИИ

Цитокины	X	ОР	Значение	95% ДИ	
				нижняя граница	верхняя граница
IL-1 β	15,0 пг/мл	–	–	–	–
IL-4	1,2 пг/мл	летальный исход	0,018	0,003	0,132
		благоприятный исход	2,718	1,563	4,726
IL-6	18,0 пг/мл	благоприятный исход	0,545	0,399	0,745
IL-18	100,0 пг/мл	летальный исход	11,053	1,510	80,917
		благоприятный исход	0,772	0,661	0,900
TNF- α	15,0 пг/мл	летальный исход	24,051	3,288	175,944
		благоприятный исход	0,651	0,514	0,825

При величине IL-4 выше 1,2 пг/мл ОР вероятности летального исхода снижается. В то же время, при данной величине IL-4 ОР вероятности благоприятного исхода повышен в 2,7 раза. Так как все больные с IL-6 выше среднего значения 18,0 пг/мл экзитировали рассчитать ОР вероятности летального исхода невозможно. При данной величине IL-6 ОР вероятности благоприятного исхода снижается. При величине IL-18 выше 100,0 пг/мл значение ОР свидетельствует о повышении в 11 раз вероятности летального исхода. В то же время, при данной величине IL-18 ОР вероятности благоприятного исхода снижается. При величине TNF- α выше 15,0 пг/мл ОР вероятности летального исхода повышается в 24 раза. В то же время, при данной величине TNF- α ОР вероятности благоприятного исхода снижается.

Таким образом, показатели относительного риска вероятности наступления благоприятного/летального исхода в зависимости от величины показателей цитокинов имеют большое клиническое значение, а именно: со снижением уровня IL-1 β , IL-6, IL-18 и TNF- α и повышением уровня IL-4 в остром периоде ИИ, возрастает вероятность наступления благоприятного исхода.

Как видно из рис. 7, при 95% уровне ДИ медианное значение IL-1 β в спинномозговой жидкости для больных 1-ой группы в острейшем периоде ИИ находится в пределах от 10,50 до 20,10 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 80,90 пг/мл и TNF- α – от 2,40 до 5,30 пг/мл, а

для больных 2-ой группы: IL-1 β – от 15,43 до 43,90 пг/мл, IL-4 – от 0,32 до 1,03 пг/мл, IL-6 – от 18,45 до 182,30 пг/мл, IL-18 – от 1,90 до 54,60 пг/мл и TNF- α – от 7,06 до 20,75 пг/мл. Как видим, имеется большой разброс показателей цитокинов, скорее всего, вследствие малого числа наблюдений (n=10).

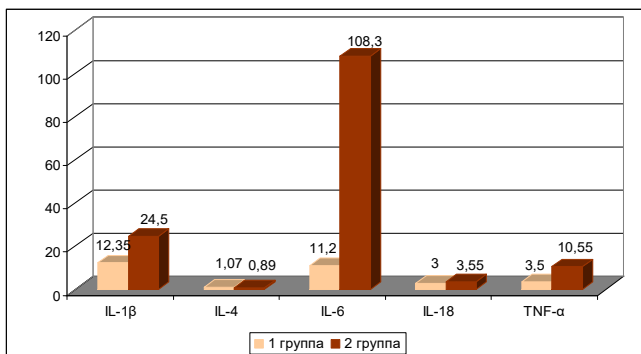


Рисунок 7. Уровень цитокинов в спинномозговой жидкости больных ИИ 1-ой и 2-ой групп в острейшем периоде

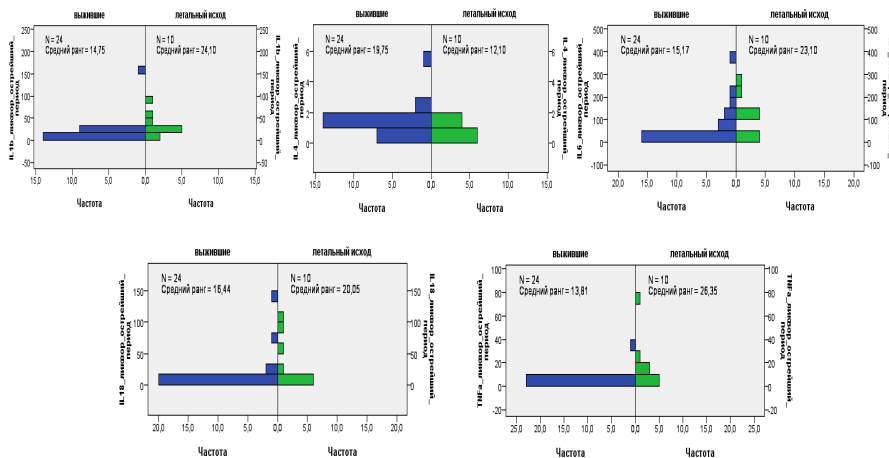


Рисунок 8. Влияние уровня цитокинов в спинномозговой жидкости больных на формирование исхода ИИ

Как видно из рис. 8, между показателями цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α в спинномозговой жидкости и групповой принадлежностью больных в острейшем периоде ИИ имеется статистически значимая взаимосвязь. Между показателями IL-18

и групповой принадлежностью больных статистически значимая взаимосвязь отсутствует.

Таким образом, показатели IL-1 β , IL-6, TNF- α в спинномозговой жидкости у больных 1-ой группы в острейшем периоде значительно ниже, а показатели IL-4 значительно выше таковых у больных 2-ой группы. Показатели IL-18 в спинномозговой жидкости у больных 1-ой группы в острейшем периоде практически не отличаются от таковых у больных 2-ой группы. Следовательно, у выживших больных в острейшем периоде сравнительно низкие показатели IL-1 β , IL-6, TNF- α и сравнительно высокие показатели IL-4 свидетельствуют о большей вероятности наступления благоприятного исхода и, наоборот, высокие показатели IL-1 β , IL-6, TNF- α и низкие показатели IL-4 свидетельствуют о большей вероятности наступления летального исхода.

Значительный интерес представляло выявление корреляционной связи между уровнем цитокинов в крови и спинномозговой жидкости (СМЖ). Анализ показал, что между показателями IL-1 β в крови и СМЖ отмечается средней силы значимая положительная корреляционная связь; между показателями IL-18 и TNF- α в крови и СМЖ отмечается средней силы значимая положительная корреляционная связь; между показателями IL-6 в крови и СМЖ отмечается слабая значимая положительная корреляционная связь. Между уровнем интерлейкина IL-4 в крови и СМЖ значимая корреляционная связь отсутствует.

Таким образом, с повышением уровня интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-18 и TNF- α в крови повышается также их уровень в СМЖ. Не исключено, что цитокины проникают в мозговую ткань через гемато-энцефалический барьер. Можно также согласиться с мнением Г.Н. Жданова и М.М. Герасимовой (2005) о том, что при церебральной ишемии микроглия начинает продуцировать провоспалительные цитокины. По всей видимости, оба механизма имеют место в патогенезе ИИ. Однако, остается открытым вопрос: почему в таком случае, в СМЖ не изменяется уровень IL-4? На этот и другие вопросы, связанные с корреляцией содержания цитокинов в крови, спинномозговой жидкости и ткани мозга еще предстоит ответить в ходе дальнейших широкомасштабных исследований.

Для определения прогностической значимости показателей АТ и IL-1b мы в качестве пограничных выбрали зафиксированные в острейшем периоде минимальные значения АТ – 25% и IL-1b – 20 пг/мл.

Таблица 11

Прогностическая значимость показателей АТ

Критерии	Значение	95% ДИ	
		Нижняя граница	Верхняя граница
Преваленс	13,89 %	7,99	21,87
Чувствительность	6,67 %	0,17	31,95
Специфичность	90,32 %	82,42	95,48
Прогностичность положительного результата	10,00 %	1,49	44,91
Прогностичность отрицательного результата	85,71 %	83,77	87,46
Отношение правдоподобия +	0,69	0,09	5,05
Отношение правдоподобия –	1,03	0,89	1,20

Как видно из табл. 11, преваленс (априорная вероятность летального исхода) составляет 13,89%. Для низких значений АТ (<25%) апостериорная вероятность летального исхода (прогностичность положительного результата) составляет 10,00%.

Для высоких значений АТ (>25%) апостериорная вероятность летального исхода составляет 14,29%. Это означает, что вероятность отсутствия летального исхода (прогностичность отрицательного результата) составляет 85,71%. Исходя из этих значений, апостериорная вероятность летального исхода составляет 9,91%, а точность теста 78,7%. Таким образом, согласно показателям АТ прогноз летального исхода составляет 9,91%.

Таблица 12

Прогностическая значимость показателей ИЛ-1b

Критерии	Значение	95% ДИ	
		Нижняя граница	Верхняя граница
Преваленс	13,89 %	7,99	21,87
Чувствительность	6,67 %	0,17	31,95
Специфичность	18,28 %	11,02	27,65
Прогностичность положительного результата	1,30 %	0,20	8,06
Прогностичность отрицательного результата	54,84 %	43,63	65,58
Отношение правдоподобия +	0,08	0,01	0,54
Отношение правдоподобия –	5,11	3,25	8,01

Как видно из табл. 12, преваленс составляет 13,89%. Для низких значений ИЛ-1b (<20%) апостериорная вероятность летального исхода составляет 1,30%. Для высоких значений ИЛ-1b (>20%) апостериорная вероятность летального исхода составляет 45,16%. Это означает, что вероятность отсутствия летального исхода составляет

54,84%. Исходя из этих значений, апостериорная вероятность летального исхода составляет 0,99%, а точность теста 16,7%.

Таким образом, согласно показателям IL-1b прогноз летального исхода составил 0,99%, что в 10,01 раза меньше такого значения, рассчитанного согласно показателям АТ. Следовательно, прогностическая значимость показателей АТ в аспекте развития летального исхода у больных ИИ выше, чем прогностическая значимость показателей IL-1b. Если учитывать стоимость обоих методов, то можно заключить, что и в плане экономической доступности определение АТ в качестве прогностического метода более приемлемо в клинической практике.

Таким образом, учитывая результаты собственных исследований и данные литературы, можно представить участие систем микроциркуляции и агрегатного состояния клеток крови, а также системы цитокинов в патогенезе ИИ следующим образом:



Основным патологическим феноменом МЦ, развивающимся в острейшем периоде ИИ является спазм артериол и прекапилляров, приводящий к декапилляризации тканей и компенсаторному расширению венул. Дилатация венул ведет к уменьшению скорости кровотока и развитию внутрисосудистой агрегации

эритроцитов. Агрегаты эритроцитов окклюдзируют функционирующие капилляры – декапилляризация тканей усиливается – «порочный круг» замыкается.

С другой стороны, дилатация венул приводит к увеличению проницаемости капилляров, вследствие чего происходит выпот плазмы, а затем и форменных элементов крови в межтучное пространство. Развивается периваскулярный отек и появляются микрогеморрагии. Выброс биологически активных веществ (гистамин, серотонин, кинины, простагландины и т.п.) приводит к дальнейшему повышению проницаемости капилляров – замыкается очередной «порочный круг».

Вследствие снижения скорости кровотока в микрососудах и ишемии происходит повышение агрегатных свойств тромбоцитов. Этому способствуют также медиаторы, высвобождающиеся вследствие лизиса агрегированных эритроцитов. Развивается агрегация тромбоцитов, приводящая к появлению микротромбов, окклюдзирующих еще функционирующие капилляры – декапилляризация тканей еще более усугубляется – замыкается очередной «порочный круг».

Вследствие дегрануляции из тромбоцитов выделяется ряд провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 β , IL-6, IL-18 и TNF- α . Наиболее выражено при этом увеличение синтеза провоспалительных интерлейкинов IL-1 β и IL-6. Практически параллельно уровню IL-1 β , IL-6, IL-18 и TNF- α в крови повышается их уровень в спинномозговой жидкости

Провоспалительные цитокины вызывают и поддерживают в очаге ишемии воспалительную реакцию, что приводит к тяжелому клиническому течению и неблагоприятному исходу заболевания. Таким образом, локальное воспаление замыкает «порочный круг» формирования мозговой недостаточности.

В остром периоде ИИ происходит улучшение расстройств агрегатных свойств эритроцитов и тромбоцитов, а также снижение уровня провоспалительных интерлейкинов IL-1 β и IL-6. Одновременно происходит значительное повышение уровня противовоспалительного интерлейкина IL-4.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют констатировать, что ранее предполагаемая взаимосвязь между двумя процессами: активация, агрегация, дегрануляция тромбоцитов и синтез цитокинов является доказанным фактом. Лизис агрегированных тромбоцитов в острейшем периоде ИИ сопровождается повышением содержания интерлейкинов IL-1 β и IL-6 в крови и спинномозговой жидкости. В

остром периоде снижение агрегации тромбоцитов сопровождается снижением уровня интерлейкинов IL-1 β и IL-6 в крови и повышением уровня IL-4.

В острейшем периоде ИИ по мере углубления расстройств агрегатных свойств клеток крови и усиления синтеза провоспалительных интерлейкинов нарастает степень выраженности НД и ухудшается клиническое состояние больных. В остром периоде ИИ улучшение расстройств агрегатных свойств клеток крови, снижение синтеза провоспалительных интерлейкинов и повышение синтеза противовоспалительного интерлейкина сопровождаются снижением степени выраженности НД и улучшением клинического состояния больных.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы и практические рекомендации:

ВЫВОДЫ

1. В острейшем периоде ишемического инсульта имеются значительные расстройства агрегатных свойств клеток крови, характеризующиеся повышением агрегации эритроцитов и тромбоцитов и снижением деформабельности эритроцитов, а также отклонением уровня цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-18, TNF- α в крови от нормы.
2. В остром периоде ишемического инсульта отмечается улучшение агрегатных свойств клеток крови: снижение показателей агрегации эритроцитов и тромбоцитов и, соответственно, повышение показателей деформабельности эритроцитов, а также снижение показателей IL-1 β и IL-6 и, наоборот, повышение показателей IL-4.
3. В острейшем периоде ишемического инсульта расстройства агрегации эритроцитов и тромбоцитов сопровождаются повышением уровня IL-1b и, отчасти, IL-6 в крови.
4. В остром периоде ишемического инсульта уменьшение расстройств агрегации эритроцитов и тромбоцитов сопровождается снижением уровня IL-1b, IL-6, IL-18 и TNF- α в крови и, в то же время, повышением уровня IL-4.

5. В остром периоде ишемического инсульта между провоспалительными интерлейкинами IL-1 β и IL-6 и противовоспалительным интерлейкином IL-4 существуют выраженные реципрокные отношения: со снижением уровня IL-1 β и IL-6 повышается уровень IL-4.
6. В острейшем и остром периодах ишемического инсульта между провоспалительными цитокинами IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α имеется корреляционная связь, свидетельствующая о наличии потенцирующих взаимных эффектов.
7. Между агрегатными свойствами клеток крови и неврологическим статусом больных имеется взаимосвязь: в острейшем периоде ишемического инсульта с повышением агрегации тромбоцитов нарастает степень выраженности неврологического дефицита; в остром периоде ишемического инсульта эта степень нарастает с повышением агрегации как эритроцитов, так и тромбоцитов.
8. Между показателями цитокинов и неврологическим статусом больных имеется взаимосвязь: в острейшем периоде ишемического инсульта при повышении уровня IL-1 β нарастает степень выраженности неврологического дефицита; в остром периоде ишемического инсульта при снижении уровня воспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-18 и TNF- α и повышении уровня IL-4 степень выраженности неврологического дефицита уменьшается.
9. Между агрегатными свойствами клеток крови и исходом ишемического инсульта имеется взаимосвязь: в острейшем периоде выраженные расстройства агрегации эритроцитов и тромбоцитов свидетельствуют о большей вероятности летального исхода; в остром периоде с улучшением состояния агрегации эритроцитов и тромбоцитов возрастает вероятность благоприятного исхода.

10. Между показателями цитокинов и исходом ишемического инсульта имеется взаимосвязь: в острейшем периоде выраженное повышение уровня IL-1 β , IL-6 и IL-18 свидетельствуют о большей вероятности наступления летального исхода; в остром периоде ИИ со снижением уровня IL-1 β , IL-6, IL-18 и TNF- α и повышением уровня IL-4 возрастает вероятность наступления благоприятного исхода.
11. Между показателями цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-18 и TNF- α в крови и в спинномозговой жидкости отмечается прямая корреляционная связь: с повышением их уровня в крови повышается также их уровень в спинномозговой жидкости.
12. Изменение уровня цитокинов IL-4, IL-6, IL-18 в спинномозговой жидкости практически не влияет на степень выраженности неврологического дефицита. Повышение уровня IL-1 β и TNF- α в спинномозговой жидкости сопровождается углублением неврологического дефицита.
13. Между уровнем цитокинов в спинномозговой жидкости и исходом ишемического инсульта имеется взаимосвязь: низкие показатели IL-1 β , IL-6 и TNF- α и высокие показатели IL-4 свидетельствуют о большей вероятности благоприятного исхода и, наоборот, высокие показатели IL-1 β , IL-6, TNF- α и низкие показатели IL-4 свидетельствуют о большей вероятности летального исхода.
14. Прогностическая значимость показателей агрегации тромбоцитов в аспекте вероятности развития летального исхода при ишемическом инсульте в ≈ 10 раз выше, чем прогностическая значимость показателей IL-1b: прогноз летального исхода согласно показателям агрегации тромбоцитов составляет 9,91%, а точность теста – 78,7%; прогноз летального исхода согласно показателям IL-1b составляет 0,99%, а точность теста – 16,7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клинике инсульта представляется целесообразным применение теста определения агрегации тромбоцитов, вследствие его высокой специфичности (90,3%), точности (78,7%) и прогностичности летального исхода (10,0%).
2. Для повышения точности прогноза рекомендуется в острейшем и остром периодах ишемического инсульта одновременное определение степени агрегации тромбоцитов и уровня интерлейкинов IL-1 β и IL-4.
3. Выявленные корреляционные связи между показателями агрегатных свойств клеток крови, цитокинов и неврологического статуса больных могут быть использованы при разработке Национальных протоколов ведения больных ишемическим инсультом в качестве прогностических критериев исхода.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Ованесян Р.А., Межлумян Р.Г., Ованесян И.Г. Взаимосвязь между интерлейкином IL-1 β и агрегацией тромбоцитов в остром периоде ишемического инсульта / Медицинская лабораторная диагностика (достижения и перспективы развития : сборник статей). Ереван. – 2006. – с. 115-117.
2. Ованесян И.Г. Современные представления о роли цитокинов в гомеостазе // Научно-медицинский журнал. – 2006. – №4. – с.8-17.
3. Hovhannisyan I.G., Hovhannisyan R.A. Mezlumyan R.G. The correlation between interleukin IL-1 β and degree of the platelet aggregation in acute ischemic stroke / Abstracts of the 8-th World Congress for Microcirculation. August 15-19, 2007. Milwaukee, Wisconsin, USA, – 2007. – p. 517.
4. Hovhannisyan R.A., Hovhannisyan I.G., Hovhannisyan G.A. The correlation between interleukin IL-1 β and the platelet aggregation in pathogenesis of acute ischemic stroke / Abstracts of the 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) Madrid, Spain, August 23-26, European Journal of Neurology. – 2008. – Vol.15. – Suppl. 3. – p. 255.
5. Hovhannisyan R.A., Hovhannisyan I.G. The correlation between interleukin IL-1 β and the blood aggregative state of acute ischemic stroke / Abstracts of the 13th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Florence, Italy. European Journal of Neurology. – 2009. – Vol. 16. – Suppl. 3. – p. 359.

6. Hovhannisyan I.G., Hovhanessyan G.A. Tunyan Yu.S. The search of relations between aggregative state of blood and interleukin IL-1 β at patients with ischemic stroke. Immune System of Brain: Neurochemical and Neuroendocrine Aspects. International Symposium. Dedicated to the 80th anniversary of Academician Armen A. Galoyan. October 6-8, 2009, Yerevan. 2009, p. 72.
7. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г., Межлумян Р.Г. Взаимосвязь между показателями агрегатного состояния крови и интерлейкином IL-1 β в остром периоде ишемического инсульта// Тромбоз, гемостаз и реология. – 2009. – №2. – с. 37-41. <http://old.thrj.ru/archive/2009-2.shtml>
8. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г., Ованесян Г.А. Взаимосвязь между агрегатными свойствами крови и интерлейкином IL-1 β в остром периоде ишемического инсульта// Гемореология и микроциркуляция (от функциональных механизмов в клинику): Тез. докл. VII междунар. конф. – Ярославль, 2009. – с. 228.
9. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г., Межлумян Р.Г. Взаимосвязь между агрегатными свойствами крови, цитокинами и неврологическим статусом у больных ишемическим инсультом /Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии : Тез. докл. V Всероссийской конф. – Москва, 2011. – с. 377-378.
10. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г., Межлумян Р.Г. Роль расстройств агрегатных свойств крови в патогенезе ишемического инсульта/Системное кровообращение, микроциркуляция и гемореология (от ангиогенеза до центрального кровообращения) : Тез. докл. VIII междунар. конф. – Ярославль, 2011. – с. 49.
11. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г., Межлумян Р.Г. Взаимосвязь между системой интерлейкинов и агрегацией тромбоцитов в остром периоде ишемического инсульта// Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – т. 18. – с. 74.
12. Hovhannisyan I.G., Zakaryan R.V., Hovhannisyan R.A. Correlation between level of IL-1 β and neurological status in patients with ischemic stroke in acute period/Proceedings of Young Scientists International Conference “Perspectives for development of molecular and cellular biology – 3”, September 26-29, 2012, Yerevan, 2012. – p. 119.

13. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г., Межлумян Р.Г., Григорян Г.С. Взаимосвязь между системой цитокинов и агрегацией тромбоцитов в остром периоде ишемического инсульта/Микроциркуляция и гемореология (от ангиогенеза до центрального кровообращения) : Тез. докл. IX междунар. конф. 29 июня – 2 июля 2013 г. Ярославль, Россия, 2013. – с. 43.
14. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г., Межлумян Р.Г. Взаимосвязь между провоспалительными интерлейкинами IL-1 β , IL-6 и агрегацией тромбоцитов в остром периоде ишемического инсульта/Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии : Тез. докл. VI Всероссийской конф. 3-5 февраля 2013 г. Москва, 2013. – с. 293.
15. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г. Взаимосвязь между агрегацией тромбоцитов и неврологическим статусом в остром периоде ишемического инсульта/ Микроциркуляция и гемореология (клиника и эксперимент: из лаборатории к постели больного) : Тез. докл. X междунар. конф. Ярославль, 5–2 июля 2015 г. Ярославль, 2015. – с. 81.
16. Ованесян И.Г. Корреляционные связи между агрегацией тромбоцитов и неврологическим статусом у больных ишемическим инсультом/Доказательная медицина: от теории к практике : Сборник материалов 2-ой международной конференции, 24-26 сентября 2015 г. – Ереван: Из-во ЕГМУ, 2015. – с. 79-81.
http://www.ebm.am/Portals/0/Docs/EBM_2015_proceedings.pdf
17. Ованесян И.Г., Ованесян Р.А. Взаимосвязь между системой цитокинов и агрегацией тромбоцитов в остром и подостром периодах ишемического инсульта/4-й Международный медицинский конгресс Армении «Вместе во имя здоровой нации» 2-4 июля 2015 г. : Сборник материалов. Ереван – 2015. – с. 167.
18. Ованесян И.Г., Ованесян Р.А. Взаимосвязанная роль агрегации тромбоцитов и интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 в патогенезе ишемического инсульта/ Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия : Мат. Второй междунар. научно-практ. конф. 16-17 ноября 2016 г. Смоленск, Россия, 2016. – с. 225-228.
19. Ованесян И.Г., Ованесян Р.А. Взаимосвязь между показателями агрегации тромбоцитов и интерлейкинов ИЛ1 β и ИЛ4 в остром периоде ишемического

инсульта // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – N3 (67). Приложение 1 / Тезисы 3-го Всемирного Конгресса “Controversies in Thrombosis and Hemostasis(CiTH)” совместно с 8-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии. Москва, 20-22 октября 2016 г. Москва, 2016. – с. 310-311.

20. Ованесян И.Г., Ованесян Р.А. Связь между показателями агрегации тромбоцитов и концентрации интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 в остром периоде ишемического инсульта //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – 116(№12), Вып. 2. – с. 7-9.
doi.org/10.17116/jnevro20161161227-9
21. Ованесян И.Г. Современные взгляды на роль цитокинов в патогенезе ишемического инсульта//Вопросы теоретической и клинической медицины. – 2017. – т. 20. – №4(114). – с. 49-53.
22. Ованесян И.Г. Расстройства агрегатных свойств клеток крови в патогенезе ишемического инсульта// Вопросы теоретической и клинической медицины. – 2017. – т. 20. – №5(115). – с. 8-11.
23. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г. Агрегация тромбоцитов, сопровождающаяся синтезом интерлейкинов в патогенезе ишемического инсульта/ Микроциркуляция и гемореология: материалы междунар. конф. Ярославль, 3–5 июля 2017 г. Ярославль, 2017. – с. 37.
24. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г. Взаимосвязь между неврологическим статусом, показателями агрегации тромбоцитов и интерлейкинов при различном исходе ишемического инсульта/ материалы Юбилейной научно-практической конф. «90 лет НИИ ЭПИТ АНА» 21-22 сентября 2017 г. Сухум, 2017. – с. 584-588.
http://niiepit2017.com/img/Materialy_konferentzii_niiepit2017.pdf
25. Ованесян И.Г. Взаимосвязь между показателями интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 в крови и спинномозговой жидкости у больных с различным исходом ишемического инсульта//Вопросы теоретической и клинической медицины. – 2017. – т. 20. – №6(117). – с. 9-11.
26. Ованесян И.Г. Взаимосвязь между показателями агрегатного состояния клеток крови и неврологическим статусом больных в острейшем и остром

- периодах ишемического инсульта//Вопросы теоретической и клинической медицины. – 2017. – т. 20. – №6(117). – с. 36-38.
27. Ованесян И.Г. Взаимосвязь показателей интерлейкинов и неврологического статуса больных в острейшем и остром периодах ишемического инсульта//Кровь и рак. – 2017. – т. 24. – №2. – с.18-23.
28. Ованесян И.Г. Взаимосвязь между показателями различных цитокинов в острейшем и остром периодах ишемического инсульта//Кровь и рак. – 2017. – т. 24. – №2. – с.23-28.
29. Ованесян И.Г. Прогностическая значимость показателей агрегации тромбоцитов и интерлейкина ИЛ-1 β в остром периоде ишемического инсульта//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. – №12, Вып. 2. – с. 34-38. DOI: doi.org/10.17116/jnevro2017111712234-37
30. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г. Взаимосвязь между показателями интерлейкинов в крови и спинномозговой жидкости больных ишемическим инсультом / Международная научно-практическая конференция молодых ученых (аспирантов и магистрантов) «Молодежь – науке и практике: взгляд в будущее» (12-13 декабря 2017 г., Калуга, Россия). Калуга. – 2017. – с. 120-126.
31. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г. Корреляционные связи между показателями интерлейкинов в крови и спинномозговой жидкости у больных с различным исходом ишемического инсульта / Международная научно-практическая конференция молодых ученых (аспирантов и магистрантов) «Молодежь – науке и практике: взгляд в будущее» (12-13 декабря 2017 г., Калуга, Россия). Калуга. – 2017. – с. 126-135.
32. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г., Минасян А.М. Эпидемиологические аспекты острых нарушений мозгового кровообращения в мире и в республике Армения. East European Science Journal. 2017;12(28):20-26. https://eesa-journal.com/wp-content/uploads/EESA_28_1.pdf
33. Ованесян И.Г., Ованесян Р.А. Взаимосвязь показателей агрегатного состояния клеток крови и интерлейкинов в острейшем и остром периодах ишемического инсульта// Цитокины и воспаление. 2017. – т. 16. - №1-2. – с. 42-46. <http://www.cytokines.ru/russian/2017/1/Art6.php>

34. Ованесян И.Г., Ованесян Р.А. Взаимосвязь между показателями интерлейкинов в спинномозговой жидкости и неврологическим статусом больных в острейшем периоде ишемическим инсультом// Цитокины и воспаление. 2017. – т. 16. - №4. – с. 23-27.
<http://www.cytokines.ru/russian/2017/4/Art5.php>
35. Ованесян И.Г., Ованесян Р.А. Влияние сопутствующих заболеваний на исход ишемического инсульта //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – т. 118. – №5. – с. – 95-99.
doi.org/10.17116/jnevro20181185196
36. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г. Факторы риска ишемического инсульта. East European Science Journal. 2018;4(32):14-18. https://eesa-journal.com/wp-content/uploads/EESA_32_1.pdf
37. Ованесян И.Г., Ованесян Р.А. Сравнительная оценка неврологического статуса, показателей агрегации тромбоцитов и интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 у больных с различным исходом ишемического инсульта//Неврологический журнал. 2018. – т. 23. – №1. – с. 22-26.
<http://www.medlit.ru/journalsview/nevrojournal/view/journal/2018/issue-1/291-sravnitel-naya-ocenka-pokazateley-nevrologicheskogo-statusa-agregacii-trombocitov-i-interleykinov-1-i-4-u-bol-nyh-s-razlichnymi-ishodami-ishemicheskogo-insul-ta/>
38. Ованесян И.Г., Ованесян Р.А. Сравнительная оценка показателей агрегации тромбоцитов и интерлейкинов у больных с различным исходом ишемического инсульта. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – т. 118. №9. – Вып. 2. – с. 22-25. doi:
[10.17116/jnevro201811809222](https://doi.org/10.17116/jnevro201811809222)
39. Hovhannesian R.A., Hovhannisyann I.G. Platelet Aggregation and Interleukins Indicators Impacting the Outcomes of Ischemic Stroke. J Stroke Cerebrovas Dis 2019. Volume 28, Issue 7, Pages 2038–2044. doi:
[10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.023](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.023)

Հովհաննիսյան Իռենա Գուրգենի

ՑԻՏՈԿԻՆՆԵՐԻ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԵՎ ԱՐՅԱՆ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ԱԳՐԵԳԱՏԱՅԻՆ ՎԻՃԱԿԻ ՀԱՄԱԼԻՐ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ ԻՇԵՄԻԿ ԻՆՍՈՒԼՏԻ ՊԱԹՈԳԵՆԵԶՈՒՄ Ամփոփում

Այս աշխատանքի նպատակն է եղել բացահայտել արյան բջիջների ագրեգատային հատկությունների և բորբոքային ու հակաբորբոքային ցիտոկինների խանգարումների փոխկապակցված դերը իշեմիկ ինսուլտի պաթոգենեզում:

Առաջին անգամ իրականացվել է արյան բջիջների ագրեգատային հատկությունների և ցիտոկինների համալիր հետազոտություն իշեմիկ ինսուլտի ծայրահեղ սուր և սուր փուլերում: Ապացուցողական բժշկության մեթոդաբանության կիրառմամբ տրվել է իշեմիկ ինսուլտի ծայրահեղ սուր և սուր փուլերում էրիտրոցիտների ու թրոմբոցիտների ագրեգացիայի, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-18, TNF- α ցիտոկինների, ինչպես նաև հիվանդների նյարդաբանական կարգավիճակի ցուցանիշների համեմատական գնահատականը: Կատարվել է թրոմբոցիտների ագրեգացիայի և ինտերլեյկին IL-1 β որոշման թեստերի կանխորոշիչ նշանակելիության համեմատական վերլուծություն: Նման վերլուծության է ենթարկվել նաև իշեմիկ ինսուլտի ծայրահեղ սուր փուլում հիվանդների արյան շիճուկում և ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում բորբոքային ու հակաբորբոքային ցիտոկինների մակարդակները: Իշեմիկ ինսուլտի սուր փուլում հայտնաբերվել են փոխհակադարձ (ռեցիպրոկ) հարաբերություններ բորբոքային IL-1 β , IL-6 և հակաբորբոքային IL-4 ինտերլեյկինների միջև: Բացահայտվել են փոխադարձ պոտենցող ազդեցություններ բորբոքային IL-1 β , IL-6, IL-18 և TNF- α ցիտոկինների միջև իշեմիկ ինսուլտի ծայրահեղ սուր և սուր փուլերում:

Իշեմիկ ինսուլտի ծայրահեղ սուր փուլում թրոմբոցիտներից դեգրանուլյացիայի արդյունքում անջատվում են մի շարք բորբոքային ցիտոկիններ, մասնավորապես IL-1 β , IL-6, IL-18 և TNF- α : Ավելի արտահայտված է բորբոքային IL-1 β , IL-6 ինտերլեյկինների սինթեզի աճը: Արյան մեջ

բորբոքային IL-1β, IL-6, IL-18 և TNF-α ցիտոկինների աճին զուգահեռաբար բարձրանում են դրանց մակարդակները նաև ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում:

Բորբոքային ցիտոկինները իշեմիայի օջախում նպաստում են բորբոքային ռեակցիայի առաջացմանը և դրա պահպանմանը, որը բերում է նեյրոնների մահվան, նպաստում է ծանր կլինիկական ընթացքին և հիվանդության անբարենպաստ ելքին: Այդպիսով, տեղային բորբոքումը եզրափակում է ուղեղային անբավարարության ձևավորման «արատավոր օղակը»:

Իշեմիկ ինսուլտի սուր փուլում տեղի է ունենում էրիթրոցիտների և թրոմբոցիտների ագրեգատային հատկությունների բարելավում, ինչպես նաև բորբոքային IL-1β, IL-6 ինտերլեյկինների մակարդակի նվազում: Միաժամանակ զգալիորեն բարձրանում է հակաբորբոքային IL-4 ինտերլեյկինի մակարդակը:

Հետազոտության արդյունքները թույլ են տալիս արձանագրել, որ երկու գործընթացների՝ մի կողմից թրոմբոցիտների ակտիվացման, ագրեգացիայի և դեգրանուլյացիայի, մյուս կողմից ցիտոկինների սինթեզի միջև ավելի վաղ ենթադրված փոխկապակցվածությունն ապացուցված փաստ է: Իշեմիկ ինսուլտի սուր փուլում ագրեգացված թրոմբոցիտների քայքայումն ուղեկցվում է արյան մեջ և ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում IL-1β և IL-6 ինտերլեյկինների քանակի աճով: Սուր փուլում թրոմբոցիտների ագրեգացիայի նվազումն ուղեկցվում է արյան մեջ IL-1β և IL-6 ինտերլեյկինների մակարդակի իջեցմամբ, իսկ ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում՝ IL-4 ինտերլեյկինի մակարդակի աճով:

Իշեմիկ ինսուլտի ծայրահեղ սուր փուլում արյան բջիջների ագրեգատային հատկությունների խանգարման խորացմանը և բորբոքային ինտերլեյկինների սինթեզի ուժեղացմանը զուգահեռ աճում է նյարդաբանական դեֆիցիտ և վատթարանում է հիվանդի կլինիկական վիճակը: Իշեմիկ ինսուլտի սուր փուլում արյան բջիջների ագրեգատային հատկությունների կարգավորումը, բորբոքային ինտերլեյկինների սինթեզի նվազումը և հակաբորբոքային ինտերլեյկինների սինթեզի աճը ուղեկցվում են նյարդաբանական դեֆիցիտի նվազմամբ և հիվանդի կլինիկական վիճակի լավացմամբ:

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE CYTOKINE SYSTEM AND THE
AGGREGATE STATE OF BLOOD CELLS IN THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC
STROKE

Summary

The aim of this work was to identify the interrelated role of disorders of the aggregate properties of blood cells and pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of ischemic stroke.

For the first time, a comprehensive study of the aggregate properties of blood cells and cytokines in the hyperacute and acute periods of ischemic stroke was carried out. Using the methodology of evidence-based medicine, a comparative assessment of the aggregation markers of red blood cells and platelets, as well as cytokines IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-18, TNF- α in hyperacute and acute periods of ischemic stroke was carried out. Using the methodology of evidence-based medicine, a comparative assessment of the aggregate properties of blood cells, cytokines, and the neurological status of patients in acute and subacute periods of ischemic stroke was carried out. A comparative analysis of the prognostic significance of tests for determining platelet aggregation and interleukin IL-1 β . A comparative analysis of the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the blood serum and cerebrospinal fluid of patients in the acute period of ischemic stroke was carried out. Reciprocal relationships between the pro-inflammatory interleukins IL-1 β and IL-6 and the anti-inflammatory interleukin IL-4 in the acute period of ischemic stroke were revealed. Potentiating mutual effects between the pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-18, and TNF- α in hyperacute and acute periods of ischemic stroke were revealed.

In the hyperacute period of ischemic stroke, a number of pro-inflammatory cytokines, in particular IL-1 β , IL-6, IL-18 and TNF- α , are released from platelets due to degranulation. The increase in the synthesis of pro-inflammatory interleukins IL-1 β and IL-6 is most pronounced. Almost parallel to the level of IL-1 β , IL-6, IL-18 and TNF- α in the blood, their level in the cerebrospinal fluid increases.

Pro-inflammatory cytokines cause and support an inflammatory response in the focus of ischemia, which leads to the death of neurons, a severe clinical course and an unfavorable outcome of the disease. Thus, local inflammation closes the "vicious circle" of the formation of brain failure.

In the acute period of IS, there is an improvement in the disorders of the aggregate properties of red blood cells and platelets, as well as a decrease in the level of pro-

inflammatory interleukins IL-1 β and IL-6. At the same time, there is a significant increase in the level of anti-inflammatory interleukin IL-4.

The results of the study suggest that the previously assumed relationship between the two processes: activation, aggregation and degranulation of platelets and the synthesis of cytokines is a proven fact. Aggregated platelet lysis in the acute period of IS is accompanied by an increase in the content of interleukins IL-1 β and IL-6 in the blood and cerebrospinal fluid. In the acute period, a decrease in platelet aggregation is accompanied by a decrease in the level of IL-1 β and IL-6 interleukins in the blood and an increase in the level of IL-4.

In the hyperacute period of IS, as the disorders of the aggregate properties of blood cells deepen and the synthesis of pro-inflammatory interleukins intensifies, the severity of neurological deficit increases and the clinical state of patients worsens. In the acute period of IS, an improvement in disorders of the aggregate properties of blood cells, a decrease in the synthesis of pro-inflammatory interleukins and an increase in the synthesis of anti-inflammatory interleukin are accompanied by a decrease in the severity of neurological deficit and an improvement in the clinical state of patients.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'W. Lay', is positioned in the lower right quadrant of the page. The signature is fluid and cursive, with a large, sweeping initial 'W'.