

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ С ЭФФЕКТИВНЫМ КРОВОТОКОМ: ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Соломатина Л.В.¹, Бочкарев П.Ю.², Береснева Н.С.², Зудова А.И.¹,
Гусев Е.Ю.¹

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Все больше данных свидетельствуют о том, что инсульт является системным заболеванием, поражающим многие системы органов. При этом связанные с геморрагическим инсультом системная воспалительная реакция и иммунная дисрегуляция могут играть важную роль в травме головного мозга, выздоровлении и исходе инсульта. Но стоит отметить, что классические представления о воспалении в патофизиологии и общей патологии, с нашей точки зрения, не отвечают потребностям современной медицинской практики. Наличие этой проблемы характерно как для оценки патогенеза, так и для оптимизации патогенетической терапии тяжелых инсультов. Поэтому в рамках данной работы произведено динамическое наблюдение и оценка патогенеза тяжёлого внутримозгового кровоизлияния с помощью критериев шкалы системного воспаления. В исследование были включены пациенты с внутримозговым кровоизлиянием и с эффективным мозговым кровотоком. Забор крови производился на 1-3-и и 5-7-е сутки после манифестации внутримозгового кровоизлияния. Для определения маркеров системного воспаления в плазме крови пациентов исследовали уровни IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , прокальцитонина, кортизола, миоглобина, тропонина I и D-димеров с помощью иммуноферментного анализа. Критерий Колмогорова–Смирнова использовался для подтверждения нормальности распределения данных. Дальше сравнение количественных данных проводилось с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для парных сравнений. Все результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. У пациентов с внутримозговым кровоизлиянием на 1-3-и и 5-7-е сутки статистически значимые различия не отмечались практически по всем исследуемым маркерам системного воспаления, кроме IL-8 и фактора некроза опухоли- α . Такое увеличение содержания провоспалительных цитокинов может указывать на усиление системного воспаления в

Адрес для переписки:

Соломатина Лилия Владимировна
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620078, Россия, г. Екатеринбург,
ул. Первомайская, 106.
Тел./факс: 8 (343) 374-00-70.
E-mail: slv10@list.ru

Address for correspondence:

Liliya V. Solomatina
Institute of Immunology and Physiology
106 Pervomayskaya St
Yekaterinburg
620078 Russian Federation
Phone/fax: +7 (343) 374-00-70.
E-mail: slv10@list.ru

Образец цитирования:

Л.В. Соломатина, П.Ю. Бочкарев, Н.С. Береснева,
А.И. Зудова, Е.Ю. Гусев «Показатели системного
воспаления при геморрагическом инсульте
с эффективным кровотоком: динамическое
наблюдение» // Российский иммунологический журнал,
2025. Т. 28, № 1. С. 117-122.
doi: 10.46235/1028-7221-16979-IOS

© Соломатина Л.В. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

L.V. Solomatina, P.Yu. Bochkarev, N.S. Beresneva,
A.I. Zudova, E.Yu. Gusev "Indexes of systemic inflammation
in hemorrhagic stroke with effective blood flow: a dynamic
observation", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 1, pp. 117-122.
doi: 10.46235/1028-7221-16979-IOS

© Solomatina L.V. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16979-IOS

динамике при внутримозговом кровоизлиянии и эффективном мозговом кровотоке. Следовательно, состояние таких пациентов может ухудшаться на 5-7-е сутки после манифестации внутримозгового кровоизлияния, что требует большего контроля за показателями крови у пациентов и терапии, направленной на подавление усиливающегося воспаления.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, интерлейкины, TNF α , прокальцитонин, D-димеры, миоглобин, тропонин I

INDEXES OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN HEMORRHAGIC STROKE WITH EFFECTIVE BLOOD FLOW: A DYNAMIC OBSERVATION

Solomatina L.V.^a, Bochkarev P.Yu.^b, Beresneva N.S.^b, Zudova A.I.^a, Gusev E.Yu.^a

^a Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

^b Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Increasing evidence suggests that stroke is a systemic disease affecting multiple organs. Systemic inflammatory response and immune dysregulation associated with hemorrhagic stroke, may play an important role in brain injury, its recovery, and stroke outcomes. However, it is worth of note that, from our point of view, the classical concepts about inflammation in pathophysiology and general pathology do not entirely meet the needs of modern medical practice. The existence of this problem is also typical for assessing pathogenesis, as well as for optimizing pathogenetic therapy of severe strokes. Therefore, within the framework of this work, a dynamic observation and assessment of pathogenesis in severe intracerebral hemorrhage was carried out using the criteria of a systemic inflammation scale. The study included patients with intracerebral hemorrhage and effective cerebral blood flow. Blood sampling was carried out on days 1-3 and 5-7 after clinical manifestation of intracerebral hemorrhage. To determine markers of systemic inflammation in the blood plasma of patients, the levels of IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , procalcitonin, cortisol, myoglobin, troponin I and D-dimers were examined using an enzyme-linked immunosorbent assay. The Kolmogorov–Smirnov test was used to confirm the normal data distribution. Further comparison of quantitative data was carried out using the nonparametric Wilcoxon test for paired comparisons. All results were considered statistically significant at $p < 0.05$. In patients on days 1-3 and 5-7, statistically significant differences were not observed in almost all studied markers of systemic inflammation, except for IL-8 and tumor necrosis factor- α . Such increased contents of pro-inflammatory cytokines may indicate increased systemic inflammation over time in the patients with intracerebral hemorrhage and effective cerebral blood flow. Hence, the condition of such patients may worsen on days 5-7 after manifestations of intracerebral hemorrhage, thus requiring more careful monitoring of patients' blood counts and therapy aimed at suppression of increasing inflammation.

Keywords: hemorrhagic stroke, interleukins, TNF α , procalcitonin, D-dimers, myoglobin, troponin I

Работа выполнена в рамках гос. задания ИИФ УрО РАН № гос. регистрации 122020900136-4.

Введение

Воспаление и провоспалительные механизмы клеточного и тканевого стресса составляют основу большинства патологий человека. В на-

стоящее время общепризнано, что экспансия провоспалительных механизмов на системном уровне, включая феномен «цитокинового шторма», лежит в основе патогенеза критических (реанимационных) состояний различной этиологии [2]. Эти процессы связывают с системным воспалением. Характеристика СВ как общепатологического процесса, в том числе и на примерах

тяжелого геморрагического инсульта, является актуальной проблемой современной медицины.

Острый инсульт является одной из основных причин смертности в развитых странах [6]. Геморрагические инсульты составляют примерно от 5% до 21% от числа острых инсультов, а основными причинами этого заболевания являются гипертония, атеросклероз и другие вазопатии [3]. Все больше данных свидетельствуют о том, что инсульт является системным заболеванием, поражающим многие системы органов, лежащие вне границ/пределов головного мозга. Связанная с геморрагическим инсультом (спонтанные нетравматические внутримозговые кровоизлияния – ВМК) системная воспалительная реакция (СВР) и иммунная дисрегуляция могут играть важную роль в травме головного мозга, выздоровлении и исходе инсульта [5]. При этом отмечается прямая связь системных и локальных проявлений ВМК с развитием воспалительного процесса в мозге и за его пределами [4]. Проблема заключается в том, что классические представления о воспалении в системе знаний патофизиологии и общей патологии, с нашей точки зрения, устарели и не отвечают потребностям медицинской практики. Это обстоятельство требует нового подхода в рациональной классификации и характеристике различных вариантов воспаления с позиции теории общепатологических (типовых патологических) процессов и применения этой теории для решения практических задач современной медицины [1]. Наличие этой проблемы характерно и для оценки патогенеза, как и для оптимизации патогенетической терапии тяжелых инсультов.

В рамках данной работы проведено динамическое наблюдение и оценка патогенеза тяжелого, критичного для жизни ВМК с помощью критериев, входящих в шкалу СВ.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены пациенты с внутримозговым кровоизлиянием (ВМК) и эффективным мозговым кровотоком, госпитализированные в РАО Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» (ГАУЗ СО СОКБ № 1), г. Екатеринбург.

Внутримозговое кровоизлияние подтверждалось данными компьютерной и/или магниторезонансной томографии головного мозга. Па-

циенты включались в исследование, если у них также были диагностированы синдром полиорганной недостаточности (нарушение функции двух и более систем органов) и кома в первые сутки манифестации внутримозгового кровоизлияния. Пациенты с септическими осложнениями (в период госпитализации) и наличием острых инфекционных заболеваний (при манифестации ВМК) – в исследование не были включены.

Исследование проводилось в соответствии с правилами Хельсинкской декларации 1975 года (пересмотр 2013 г.). Получено одобрение этических комитетов ФГБУН ИИФ УрО РАН и ГАУЗ СО СОКБ № 1 г. Екатеринбурга. Информированное добровольное согласие пациентов оформлено в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 28.12.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 11.01.2023).

Определение биомаркеров

Забор крови производился на 1-3-и и 5-7-е сутки от начала клинических проявлений ВМК. Плазма была стабилизирована раствором цитрата натрия (3,2%) и замораживалась при температуре – 20 °С. В дальнейшем, с помощью иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Dynex Lazurite (Dynex Technologies, VA, США) определялись уровни маркеров системного воспаления: IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , прокальцитонина, кортизола, миоглобина, тропонина I и D-димеров.

Статистический анализ

Описательная статистика представлена как медиана (межквартильный размах) (Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})).

Критерий Колмогорова–Смирнова был использован для подтверждения нормальности распределения данных. Далее сравнение количественных данных проводилось с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для парных сравнений. Все результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным таблицы 1, у пациентов на 1-3-и и 5-7-е сутки манифестации внутримозгового кровоизлияния статистически значимые различия ($p < 0,05$) не отмечались практически по всем исследуемым маркерам системного воспаления.

Однако на 5-7-е сутки после внутримозгового кровоизлияния отмечались существенно более высокие значения IL-8 и фактора некроза

ТАБЛИЦА 1. ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. DESCRIPTIVE STATISTICS OF THE INDICATORS, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели Parameter	Группы (№) Groups (No.)	Контроль состояния (1-3-и сутки) (№ 1) Condition monitoring (1-3 days) (No. 1)	Контроль состояния (5-7-е сутки) (№ 2) Condition monitoring (5-7 days) (No. 2)
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/L		848,78 (458,45-1198,60)	955,61 (557,73-1200,00)
Тропонин I, нг/мл Troponin I, ng/mL		0,04 (0,02-0,47)	0,07 (0,03-0,47)
Миоглобин, нг/мл Myoglobin, ng/mL		84,37 (44,20-209,90)	138,90 (41,91-231,00)
D-димеры, нг/мл D-dimers, ng/mL		1494,49 (628,95-3000,00)	2688,70 (1306,80-3000,00)
Прокальцитонин, нг/мл Procalcitonin, ng/mL		1,43 (0,48-2,96)	1,26 (0,55-5,19)
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL		90,20 (51,48-232,22)	199,13 (85,20-300,00)
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL		11,60 (4,43-38,20) ²	46,55 (7,57-97,83) ¹
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL		12,41 (6,90-22,89)	16,21 (10,90-25,14)
TNF α , пг/мл TNF α , pg/mL		1,06 (0,00-3,53) ²	2,76 (0,51-32,20) ¹

Примечание. ¹ – статистически значимые отличия (критерий Вилкоксона для парных сравнений, $p < 0,05$) от группы № 1; ² – статистически значимые отличия (критерий Вилкоксона для парных сравнений, $p < 0,05$) от группы № 2.

Note. ¹, statistically significant differences (Wilcoxon test for paired comparisons, $p < 0.05$) from group No. 1; ², statistically significant differences (Wilcoxon test for paired comparisons, $p < 0.05$) from group No. 2.

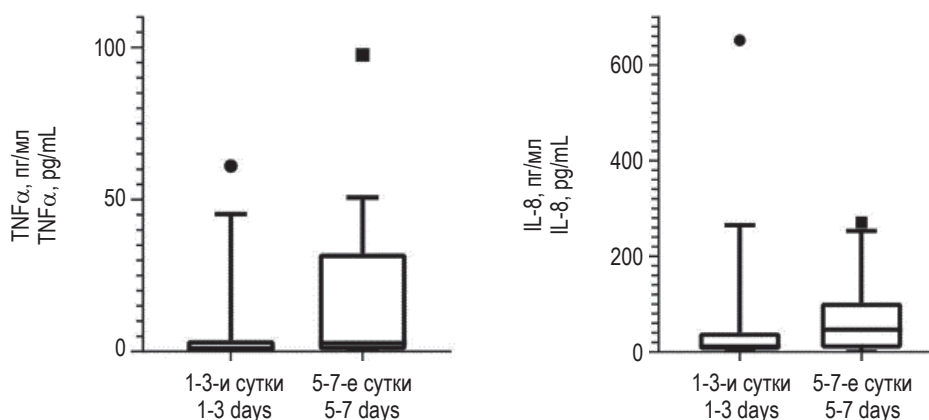


Рисунок 1. Уровни TNF α и IL-8 на 1-3-и и 5-7-е сутки манифестации внутримозгового кровоизлияния

Figure 1. Levels of TNF α and IL-8 on days 1-3 and 5-7 of the manifestation of intracerebral hemorrhage

опухоли-α по сравнению со значениями на 1-3-е сутки после манифестации (рис. 1).

Такое увеличение содержания провоспалительных цитокинов может указывать на усиление системного воспаления в динамике при внутримозговом кровоизлиянии и эффективным мозговым кровотоке. Следовательно, состояние таких пациентов может ухудшаться на 5-7-е сутки после манифестации внутримозгового кровоизлияния, что требует большего контроля за показателями

крови у пациентов и терапии, направленной на подавление усиливающегося воспаления.

Выводы

Наличие у пациентов внутримозгового кровоизлияния с эффективным мозговым кровотоком сопровождается повышением уровней IL-8 и TNFα на 5-7-е сутки после манифестации, что свидетельствует о выраженности системного воспаления и требует дальнейшей терапии/купирования данного процесса.

Список литературы / References

1. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine storm. *N. Engl. J. Med.*, 2020, Vol. 383, no. 23, pp. 2255-2273.
2. Gusev E., Zhuravleva Y. Inflammation: A new look at an old problem. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 9, 4596. doi: 10.3390/ijms23094596.
3. Knight-Greenfield A., Nario J.J.Q., Gupta A. Causes of acute stroke: a patterned approach. *Radiol. Clin. North Am.*, 2019, Vol. 57, no. 6, pp. 1093-1108.
4. Ohashi S.N., DeLong J.H., Kozberg M.G., Mazur-Hart D.J., van Veluw S.J., Alkayed N.J., Sansing L.H. Role of inflammatory processes in hemorrhagic stroke. *Stroke*, 2023, Vol. 54, no. 2, pp. 605-619.
5. Saand A.R., Yu F., Chen J., Chou S.H. Systemic inflammation in hemorrhagic strokes – A novel neurological sign and therapeutic target? *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2019, Vol. 39, no. 6, pp. 959-988.
6. Yang Q., Tong X., Schieb L., Vaughan A., Gillespie C., Wiltz J.L., King S.C., Odom E., Merritt R., Hong Y., George M.G. Vital signs: recent trends in stroke death rates – United States, 2000-2015. *MMWR*, 2017, Vol. 66, no. 35, pp. 933-939.

Авторы:

Соломатина Л.В. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Бочкарев П.Ю. – заведующий отделением лабораторной диагностики ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия

Береснева Н.С. – врач отделения лабораторной диагностики ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Solomatina L.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Bochkarev P.Yu., Head, Department of Laboratory Diagnostics, Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

Beresneva N.S., Doctor of Laboratory Diagnostics, Department of Laboratory Diagnostics, Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

Зудова А.И. — младший научный сотрудник
лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН
«Институт иммунологии и физиологии» Уральского
отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург,
Россия

Гусев Е.Ю. — д.м.н., профессор, заведующий
лабораторией иммунологии воспаления ФГБУН
«Институт иммунологии и физиологии» Уральского
отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург,
Россия

Zudova A.I., Junior Research Associate, Laboratory of
Inflammation Immunology, Institute of Immunology and
Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences,
Yekaterinburg, Russian Federation

Gusev E. Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief,
Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of
Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy
of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 15.05.2024
Принята к печати 31.07.2024

Received 15.05.2024
Accepted 31.07.2024