

НЕВРОЛОГІЯ

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.89.04.07>

УДК 616.831-005.1-036.11-021.3:612.017.1.014]-07-037

А.А. Кузнєцов

*Запорізький державний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Україна*

**ДІАГНОСТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ
ІНТЕГРАЛЬНОЇ ОЦІНКИ СИРОВАТКОВИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ
ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 6 ТА 10 У ПАЦІЄНТІВ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ
СПОНТАННОГО СУПРАТЕНТОРІАЛЬНОГО
ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОГО КРОВОВИЛИВУ**

Проведено проспективне когортне дослідження із залученням 104 пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом (ССВМК) на тлі консервативної терапії. Діагноз встановлювали за даними клініко-нейровізуалізаційного обстеження. Досліджували діагностичну і прогностичну інформативність інтегральної оцінки сироваткових концентрацій інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у хворих у гострому періоді ССВМК. На 1-шу і 5-ту доби з моменту госпіталізації здійснювали забір зразків крові натще з подальшою детекцією сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10. Як клінічні кінцеві точки розглядали раннє клініко-неврологічне погіршення та несприятливий вихід гострого періоду ССВМК у вигляді значення 4–6 балів за модифікованою шкалою Ренкіна на 21-шу добу захворювання, окремо виділяли випадки летального виходу й несприятливого функціонального виходу. На підставі кластерного аналізу ідентифіковано 3 типи профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 у хворих на ССВМК у 1-шу добу з моменту госпіталізації. Установлено, що типи профілю, які характеризуються реципрочною елевацією вмісту досліджуваних цитокінів, асоційовані з тяжчим ушкодженням церебральних структур і підвищеними ризиками раннього клініко-неврологічного погіршення (відносний ризик (95 % ДІ) = 3,40 (1,35–8,53), $p=0,0091$), летального виходу (відносний ризик (95 % ДІ) = 7,50 (1,80–31,17), $p=0,0056$) та несприятливого функціонального виходу гострого періоду захворювання (відносний ризик (95 % ДІ) = 2,28 (1,46–3,57), $p=0,0003$). Ідентифіковано 4 типи профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 на 5-ту добу з моменту госпіталізації. Установлено, що типи профілю, які відрізняються елевацією вмісту ІЛ-6, асоційовані з підвищенням ризику несприятливого виходу гострого періоду ССВМК у 2,1 разу (відносний ризик (95 % ДІ) = 2,13 (1,44–3,15), $p=0,0002$). Тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 у хворих зі ССВМК є інформативним інтегральним показником для визначення короткострокового прогнозу на тлі консервативної терапії.

Ключові слова: внутрішньомозковий крововилив, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, прогноз.

Вступ

Мозковий геморагічний інсульт (МГІ) з урахуванням зумовлених ним медико-соціальних наслідків є найбільш деструктивною

формою цереброваскулярної патології, адже протягом 30 днів від дебюту захворювання помирають 40 % пацієнтів, протягом року – 54 %, а серед тих пацієнтів, хто вижив, лише

© А.А. Кузнєцов, 2020

10 % осіб повертаються до повноцінного життя [1–3]. Вагомою складовою підгрунтя для персоналізованого вибору оптимальної лікувальної тактики в гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу (ССВМК) – найрозповсюдженішого типу МГІ – є короткостроковий прогноз [4]. З огляду на наведене вельми актуальним вбачається проведення досліджень, спрямованих на пошук показників, які асоційовані з перебігом та виходом гострого періоду захворювання і здатні надати цінну в діагностичному аспекті додаткову інформацію для підвищення точності рутинної клініко-нейровізуалізаційної верифікації короткострокового прогнозу у хворих зазначеного контингенту. Одним із найбільш перспективних напрямів указанного пошуку вважається патогенетично обґрунтована ідентифікація маркерів, завдяки яким можна вдосконалити об'єктивізацію ініціальної тяжкості ураження церебральних структур [5].

Важливе значення в патогенезі ССВМК відіграють індуковані внутрішньомозковою гематомою механізми вторинного ушкодження нервової тканини [6]. Відомо, що інтрацеребральна геморагія ініціює фізіологічну відповідь, провідною складовою якої на першому етапі є прозапальна активація. Саме прозапальна активація чинить ушкоджуючий вплив на нервову тканину і водночас стимулює механізми саногенезу, які реалізують переважно протизапальні ефекти [7]. Так, доведеним є поляризуючий вплив внутрішньомозкового крововиливу на мікроглію, який полягає у формуванні «прозапального» М1-фенотипу та «протизапального» М2-фенотипу. Поляризація мікроглії – результат динамічного процесу, який являє собою варіабельне поєднання антагоністичних за спрямуванням (прозапальних / протизапальних) механізмів [8]. Викладене обґрунтовує доцільність інтегрального підходу до оцінювання інформативності сироваткових маркерів, які об'єктивізують зазначені протилежні, але разом із тим реципрокні механізми у хворих на ССВМК. Одними з провідних ефекторних молекул, які беруть активну участь у реалізації відповіді церебральних структур на внутрішньомозковий крововилив, є цитокіни. При цьому типовими представниками «прозапальних» та «протизапальних» цитокінів виступають відповідно інтерлейкін-6

(ІЛ-6) та інтерлейкін-10 (ІЛ-10) [9, 10]. За даними експериментальних досліджень, зазначені інтерлейкіни здійснюють модулюючий вплив на перебіг МГІ [7, 11]. Разом із тим робіт, присвячених вивченню інформативності інтегральної оцінки сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 у визначенні прогнозу перебігу та виходу гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії, не проводилось.

Мета даної роботи – дослідити діагностичну і прогностичну інформативність інтегральної оцінки сироваткових концентрацій інтерлейкінів 6 та 10 у пацієнтів у гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу.

Матеріал і методи

На базі відділення гострих порушень мозкового кровообігу комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 6» Запорізької міської ради проведено проспективне когортне порівняльне дослідження із залученням 104 хворих на МГІ (55 чоловіків і 49 жінок), вік – 66 (59; 75) років. Критеріями включення в дослідження були: спонтанний (гіпертензивний) супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив; госпіталізація у термін не більш ніж 24 години від дебюту захворювання; підписана інформована згода на участь пацієнта в дослідженні.

Клініко-неврологічне обстеження здійснювали під час надходження до стаціонара та в динаміці перебігу гострого періоду захворювання. Воно полягало в оцінюванні за такими шкалами: шкала коми Full Outline of UnResponsiveness (FOUR); шкала коми Глазго (Glasgow Coma Scale – GCS); шкала інсульту Національного інституту здоров'я США (National Institute of Stroke Health Scale – NIHSS). Візуалізацію церебральних структур проводили методом комп'ютерної томографії за допомогою апаратів Siemens Somatom Spirit (Федеративна Республіка Німеччина) або Toshiba Asteion (Японія). Об'єм внутрішньомозкового крововиливу (ОВМК) розраховували за формулою еліпсоїда, вираженість латеральної дислокації серединних структур мозку – як середнє від зсуву прозорої перетинки та епіфіза, об'єм вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу (ОВВШК) – за такою формулою: $ОВВШК = e^{(IVHS/5)}$, де IVHS – значення сумарного бала за шкалою Intraventricular Hemorrhage Scale [12]. Загальний об'єм інтракраніальної гемо-

рагії (ЗОІКГ) визначали шляхом сумачії ОБМК та ОБВШК. Усі пацієнти були оглянуті нейрохірургом, офтальмологом та терапевтом. Під час госпіталізації були проведені загальноклінічні лабораторні обстеження.

Критеріями невиключення в дослідження були: гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі; внутрішньомозковий крововилив, зумовлений церебральним інфарктом, пухлиною головного мозку або прийомом антикоагулянтної терапії; гостре фокальне ураження церебральних структур іншого генезу та локалізації; показання до оперативного лікування за результатами консультації нейрохірурга; захворювання запального (зокрема інфекційного) генезу на момент госпіталізації; злоякісні новоутворення; декомпенсована соматична патологія.

Протягом 24 годин із моменту госпіталізації в усіх пацієнтів здійснювали забір лабораторних зразків крові натще. У 72 пацієнтів забір лабораторних зразків крові проводили також на 5-ту добу з моменту госпіталізації. Сироваткові концентрації інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) визначали методом імуноферментного аналізу з використанням наборів реактивів «Bender MedSystems GmbH®» (Austria) та «Elabscience®» (USA) на імуноферментному комплексі «ImmunoChem-2100» (USA) у клініко-діагностичній лабораторії Університетської клініки Запорізького державного медичного університету (загальна кількість визначень кожного цитокіна – 176).

Усі пацієнти отримували консервативну терапію згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання спеціалізованої допомоги хворим на спонтанний внутрішньомозковий крововилив, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.14 № 275 [1].

Вихід гострого періоду ССВМК визначали на 21-шу добу захворювання за допомогою модифікованої шкали Ренкіна (modified Rankin Scale – mRS). Як клінічні кінцеві точки були обрані такі: раннє клініко-неврологічне погіршення (РКНП – настання протягом 48 годин із моменту госпіталізації однієї або декількох із наведених подій: збільшення вираженості загальнономозкового синдрому у вигляді зниження сумарного бала за шкалою коми FOUR ≥ 2 ; поглиблення неврологічного дефіциту у вигляді збільшення сумарного бала за NIHSS ≥ 4 ;

летальний вихід); несприятливий вихід гострого періоду ССВМК (значення 4–6 балів за mRS на 21-шу добу захворювання); летальний вихід (6 балів за mRS); несприятливий функціональний вихід (4–5 балів за mRS на 21-шу добу ССВМК).

Із дослідження виключали пацієнтів із підтвердженою аневризмою чи артеріовенозною мальформацією церебральних судин, а також у разі верифікації екстрацеребральної причини летального виходу за результатами патологоанатомічного дослідження.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA, серійний номер JPZ8041382130ARCN10J) та MedCalc (version 18.2.1). Оскільки розподіл більшості досліджуваних показників відрізнявся від нормального за критерієм Шапіро–Уїлка, описова статистика була подана у вигляді медіани і міжквартильного інтервалу. Використовували кластерний аналіз. Міжгрупові відмінності оцінювали за критеріями Краскела–Уолліса та Манна–Уїтні, взаємозв'язки дискретних (якісних) ознак – за критерієм χ^2 Пірсона. Розраховували показники відносного ризику (ВР), чутливості (sensitivity – Se), специфічності (specificity – Sp), позитивної прогностичної цінності (positive predictive value – PPV) та негативної прогностичної цінності (negative predictive value – NPV). Критичним для відхилення нульових гіпотез вважали рівень значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Для визначення кількості градацій інтегральної (комплексної) оцінки сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 у контрольних точках спостереження (1-ша та 5-та доби з моменту госпіталізації) було застосовано кластерний аналіз. На першому етапі, використовуючи алгоритми ієрархічної кластеризації спостережень, після попередньої стандартизації значень досліджуваних цитокінів здійснювали побудову вертикальної дендрограми клінічних кейсів за методом Варда з урахуванням евклідової відстані. Рішення щодо оптимальної кількості кластерів спостережень приймали на підставі візуального аналізу побудованої дендрограми, а також з урахуванням даних протоколу амальгамації. Після з'ясування оптимальної кількості кластерів, використовуючи ітераційні алгоритми кластеризації

(метод К-середніх Мак-Кіна), визначали належність кожного клінічного кейса до відповідного кластера. Застосування зазначеного підходу дозволило ідентифікувати 3 кластери спостережень. До першого кластера ввійшли 52 (50,0 %) пацієнти, другий кластер становили 26 (25,0 %) хворих на ССВМК, третій кластер – 26 (25,0 %) осіб. На підставі непараметричного дисперсійного аналізу з використанням критерію Краскела–Уолліса виявлено статистично значущі відмінності кластерів за сироватковими концентраціями ІЛ-6 та ІЛ-10 у 1-шу добу з моменту госпіталізації (табл. 1).

Таблиця 1. Порівняльний аналіз кластерів спостережень за сироватковими концентраціями ІЛ-6 та ІЛ-10 у 1-шу добу з моменту госпіталізації, пг/мл (Me (Q1; Q3))

Показник	Кластер			p
	1 (n=52)	2 (n=26)	3 (n=26)	
ІЛ-6	5,26 (3,65; 6,71)	14,07 (7,79; 20,90)	32,68 (29,53; 39,55)	$p^{1-2-3} < 0,0001$ $p^{1-2} < 0,0001$ $p^{1-3} < 0,0001$ $p^{2-3} < 0,0001$
ІЛ-10	8,05 (7,21; 9,65)	77,40 (71,33; 88,95)	77,31 (56,80; 95,00)	$p^{1-2-3} < 0,0001$ $p^{1-2} < 0,0001$ $p^{1-3} < 0,0001$ $p^{2-3} = 0,9494$

Примітка. Достовірність відмінностей показників: p^{1-2-3} – трьох груп за критерієм Краскела–Уолліса; p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} – відповідних двох груп за критерієм Манна–Уїтні.

Згідно з даними табл. 1, третій кластер спостережень відрізнявся найвищою медіаною сироваткової концентрації ІЛ-6 (у 4,0 рази вище за показник другого кластера і в 6,2 рази вище за такий першого кластера). Медіани вмісту ІЛ-10 були найвищими в другому та третьому кластерах: 77,40 (71,33; 88,95) пг/мл проти 77,31 (56,80; 95,00) пг/мл за відсутності міжгрупових відмінностей ($p=0,9494$), що перевищувало аналогічний показник у першому кластері у 9,6 разу ($p < 0,0001$). Таким чином, наведені статистично значущі відмінності кластерів обґрунтовують можливість ідентифікації відповідних типів профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10, які являють собою їхню інтегральну (комплексну, цілісну) оцінку. Так, характеристики першого, другого та третього кластерів спостережень було обрано як критерії відповідно I, II та III типів профілю досліджуваних цитокінів у пацієнтів зі ССВМК у 1-шу добу з моменту госпіталізації.

З метою інтерпретації ідентифікованих типів профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 у пацієнтів зі ССВМК в аспекті визна-

чення їхньої діагностичної інформативності проведено порівняльний аналіз результатів клініко-нейровізуалізаційного дослідження в пацієнтів із різними типами профілю в 1-шу добу з моменту госпіталізації (табл. 2). Установлено, що пацієнти з III типом профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 відрізнялися найтяжчим ушкодженням церебральних структур за даними клініко-нейровізуалізаційного дослідження. У пацієнтів зазначеної субкогорті найвищими були медіани ОВМК (у 4,4 рази вище порівняно з показником за II типу та в 4,2 рази вище порівняно

з показником за I типу), ОВВШК (у 2,7 рази вище порівняно з даними за II типу та в 13,7 рази вище порівняно з показником за I типу), ЗОІКГ (у 2,3 рази вище, ніж показник за II типу, та в 4,6 рази вище, ніж показник за I типу), тоді як медіана вираженості ЛД була вище, ніж така за I типу – 4,0 (1,5; 5,0) мм проти 1,5 (0,0; 2,5) мм ($p=0,0013$) за відсутності відмінностей з показником за II типу. Субкогорта пацієнтів із II типом профілю відрізнялась від групи хворих із I типом профілю більш високими медіанами ЛД (на 66,7 % вище) та ЗОІКГ (вище в 1,9 рази), при цьому міжгрупових відмінностей показників ОВМК та ОВВШК не виявлено. Викладене містить нейровізуалізаційне обґрунтування можливості інтеграції II і III типів під час дослідження інформативності інтегральної оцінки сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 у визначенні прогнозу перебігу та виходу гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії. Результати порівняльного аналізу нейровізуалізаційних показників свідчать про більш глибокий неврологічний дефіцит у пацієнтів із III типом

Таблиця 2. Порівняльний аналіз результатів клініко-нейровізуалізаційного дослідження в пацієнтів зі ССВМК із різними профілями сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 у 1-шу добу з моменту госпіталізації, Me (Q1; Q3)

Показник	Тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10			p ¹⁻²⁻³	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	I (n=52)	II (n=26)	III (n=24)				
Шкала коми FOUR, балів	16 (15; 16)	15 (14; 16)	15 (13; 16)	0,0627	0,2029	0,0429	0,3489
GCS, балів	14 (12; 15)	13 (12; 15)	12 (11; 14)	0,0299	0,7164	0,0130	0,0444
NIHSS, балів	13 (9; 15)	15 (11; 17)	17 (15; 21)	0,0003	0,0890	0,0001	0,0160
ОВМК, мл	10,1 (4,9; 14,4)	9,6 (5,4; 29,1)	41,8 (13,3; 52,1)	0,0001	0,3291	<0,0001	0,0093
ЛД, мм	1,5 (0,0; 2,5)	2,5 (0,4; 4,4)	4,0 (1,5; 5,0)	0,0022	0,0441	0,0013	0,1520
ОВВШК, мл	1,2 (0,0; 9,0)	6,0 (0,0; 18,4)	16,4 (8,3; 30,0)	0,0003	0,0831	0,0001	0,0337
ЗОІКГ, мл	13,2 (5,3; 24,5)	25,7 (12,1; 52,0)	60,1 (26,8; 104,3)	<0,0001	0,0272	<0,0001	0,0152

Примітки: 1. FOUR – шкала коми Full Outline of UnResponsiveness; GCS – шкала коми Глазго; NIHSS – шкала інсульту Національного інституту здоров'я США; ОВМК – об'єм внутрішньомозкового крововиливу; ЛД – латеральна дислокація; ОВВШК – об'єм вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу; ЗОІКГ – загальний об'єм інтракраніальної геморагії.

2. Достовірність відмінностей показників: p¹⁻²⁻³ – трьох груп за критерієм Краскела–Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – відповідних двох груп за критерієм Манна–Уїтні.

профілю порівняно з дефіцитом за I та II типів. Разом із тим достовірних відмінностей за рівнем неврологічного дефіциту між субкогортами хворих із I та II типами профілю не виявлено.

Крім того, досліджено структуру сироваткового профілю цитокінів (ІЛ-6 і ІЛ-10) залежно від тяжкості ушкодження церебральних структур. Виявлено достовірно більшу частку III типу в групах пацієнтів з ОВМК > 30 мл, ОВВШК > 15 мл та ЗОІКГ > 40 мл порівняно з такими в субкогортах хворих, у яких відповідні об'єми ураження були менше (табл. 3).

Таким чином, встановлено, що тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 у пацієнтів зі ССВМК у 1-шу добу з моменту

госпіталізації асоційований з ОВМК (критерій χ^2 Пірсона = 20,4; p<0,0001), ОВВШК (критерій χ^2 Пірсона = 14,4; p=0,0008) та ЗОІКГ (критерій χ^2 Пірсона = 21,2; p<0,0001).

Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин із моменту госпіталізації було зафіксовано у 22 (21,2%) пацієнтів, при цьому частота РКНП була найбільшою в групі пацієнтів із III типом профілю (38,5%), тоді як у субкогортах хворих із I та II типами профілю значення даного показника були нижче і становили відповідно 9,6 та 26,9%. Крім того, визначено структуру варіантів виходу гострого періоду ССВМК у групах пацієнтів із різними типами сироваткового профілю досліджуваних цитокінів (табл. 4).

Таблиця 3. Результати зіставлення типу профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 в обстежених пацієнтів у 1-шу добу після госпіталізації з тяжкістю ураження церебральних структур за даними нейровізуалізаційного дослідження

Тип профілю вмісту ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці крові	Тяжкість ураження церебральних структур за даними нейровізуалізаційного дослідження					
	ОВМК		ОВВШК		ЗОІКГ	
	≤ 30 мл (n=79)	> 30 мл (n=25)	≤ 15 мл (n=76)	> 15 мл (n=28)	≤ 40 мл (n=74)	> 40 мл (n=30)
I (n=52)	48 (60,8%)	4 (16,0%)	45 (59,2%)	7 (25,0%)	46 (62,2%)	6 (20,0%)
II (n=26)	19 (24,1%)	7 (28,0%)	19 (25,0%)	7 (25,0%)	18 (24,3%)	8 (26,7%)
III (n=26)	12 (15,2%)	14 (56,0%)	12 (15,8%)	14 (50,0%)	10 (13,5%)	16 (53,3%)
Критерій χ^2 Пірсона	20,4 p<0,0001		14,4 p=0,0008		21,2 p<0,0001	

Примітки: ОВМК – об'єм внутрішньомозкового крововиливу; ОВВШК – об'єм вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу; ЗОІКГ – загальний об'єм інтракраніальної геморагії.

Таблиця 4. Результати зіставлення профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 в обстежених пацієнтів у 1-шу добу після госпіталізації з виходом гострого періоду ССВМК

Тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10	Вихід гострого періоду ССВМК		
	сприятливий функціональний (n=44)	несприятливий функціональний (n=43)	летальний (n=17)
I (n=52)	34 ПВ ₁ : 65,4 % ПВ ₂ : 77,3 % ПВ ₃ : 32,7 %	16 ПВ ₁ : 30,8 % ПВ ₂ : 37,2 % ПВ ₃ : 15,4 %	2 ПВ ₁ : 3,8 % ПВ ₂ : 11,8 % ПВ ₃ : 1,9 %
II (n=26)	7 ПВ ₁ : 26,9 % ПВ ₂ : 15,9 % ПВ ₃ : 6,7 %	14 ПВ ₁ : 53,8 % ПВ ₂ : 32,6 % ПВ ₃ : 13,5 %	5 ПВ ₁ : 19,2 % ПВ ₂ : 29,4 % ПВ ₃ : 4,8 %
III (n=26)	3 ПВ ₁ : 11,5 % ПВ ₂ : 6,8 % ПВ ₃ : 2,9 %	13 ПВ ₁ : 50,0 % ПВ ₂ : 30,2 % ПВ ₃ : 12,5 %	10 ПВ ₁ : 38,5 % ПВ ₂ : 58,8 % ПВ ₃ : 9,6 %

Примітка. Частка пацієнтів: ПВ₁ – із відповідним виходом гострого періоду ССВМК у когорти хворих із певним профілем сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10; ПВ₂ – із відповідним типом профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10; ПВ₃ – у загальній когорти.

У групі пацієнтів із III типом сироваткового профілю досліджуваних цитокінів летальний вихід мав місце у 38,5 % випадків, несприятливий функціональний вихід – у 50,0 %. Порівняно кращою була структура варіантів виходу гострого періоду ССВМК у пацієнтів із II типом профілю (головним чином завдяки нижчому показнику летальності – 19,2 %, разом із тим у 53,8 % випадків був зареєстрований несприятливий функціональний вихід). У групі пацієнтів із I типом профілю переважав сприятливий функціональний вихід (65,4 %), тоді як несприятливий функціональний вихід та летальний вихід було зафіксовано у 30,8 та 3,8 % випадків відповідно. Отже, встановлено, що тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 у пацієнтів зі ССВМК у 1-шу добу з моменту госпіталізації асоційований із перебігом (критерій χ^2 Пірсона = 9,3; $p=0,0094$) та виходом гострого періоду захворювання (критерій χ^2 Пірсона = 29,6; $p<0,0001$).

Оскільки найбільшою частка несприятливих варіантів перебігу й виходу гострого періоду ССВМК була зареєстрована в субкогортах пацієнтів із II–III типами профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10, проведено комплексний аналіз інформативності інтегрованого (II/III) типу профілю та окремо III типу профілю у разі їхнього застосування як критеріїв прогнозування перебігу й виходу гострого періоду захворювання. Для цього розраховано показники відносного ризику – співвідно-

шення фактично зареєстрованої частоти (абсолютного ризику) певної кінцевої точки у групі хворих із певним типом профілю, прогностична цінність якого оцінюється (інтегрований (II/III) тип або III тип), та фактично зареєстрованої частоти (абсолютного ризику) цієї самої кінцевої точки у групі пацієнтів з альтернативним типом профілю (відповідно I тип та інтегрований (I/II) тип). Крім того, розраховано показники чутливості, специфічності, позитивної прогностичної цінності та негативної прогностичної цінності інтегрованого (II/III) типу та окремо III типу профілю в разі їхньої інтерпретації як інтегральних предикторів несприятливих варіантів перебігу й виходу гострого періоду ССВМК (табл. 5).

У групах пацієнтів з інтегрованим (II/III) типом профілю та I типом профілю клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин із моменту госпіталізації було зафіксовано відповідно у 32,7 та 9,6 % випадків, тому можна обґрунтовано стверджувати, що інтегрований (II/III) тип профілю асоційований зі збільшенням ризику РКНП у 3,4 разу (ВР (95 % ДІ) = 3,40 (1,35–8,53), $p=0,0091$). Крім того, виявлено статистично значущі асоціації інтегрованого (II/III) типу профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 з підвищеними ризиками настання як комбінованої клінічної кінцевої точки у вигляді значення 4–6 балів за mRS на 21-шу добу захворювання (ВР (95 % ДІ) = 2,33 (1,57–3,47), $p<0,0001$), так і окремих неспри-

Таблиця 5. Значення параметрів відносного ризику, чутливості, специфічності, позитивної та негативної прогностичної цінності деяких типів профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 у разі їхньої інтерпретації як інтегральних предикторів несприятливих варіантів перебігу та виходу гострого періоду ССВМК

Тип сироваткового профілю ІЛ-6 і ІЛ-10 у 1-шу добу	Кінцеві точки, що прогноуються	Відносний ризик		Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
		95 % ДІ	p				
Інтегрований (II/III)	Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин з моменту госпіталізації	3,40 (1,35–8,53)	0,0091	77,3	57,3	32,7	90,4
	4–6 балів за mRS на 21-шу добу ССВМК	2,33 (1,57–3,47)	<0,0001	70,0	77,3	80,8	65,4
	Летальний вихід протягом гострого періоду ССВМК (6 балів за mRS)	7,50 (1,80–31,17)	0,0056	88,2	57,5	28,8	96,2
	4–5 балів за mRS на 21-шу добу ССВМК	2,28 (1,46–3,57)	0,0003	62,8	72,3	73,0	68,0
III	Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин з моменту госпіталізації	2,50 (1,23–5,10)	0,0117	45,5	80,5	38,5	84,6
	4–6 балів за mRS на 21-шу добу ССВМК	1,87 (1,42–2,45)	0,0001	38,3	93,2	88,5	52,6
	Летальний вихід протягом гострого періоду ССВМК (6 балів за mRS)	4,28 (1,82–10,11)	0,0009	58,8	81,6	38,5	91,0
	4–5 балів за mRS на 21-шу добу ССВМК	1,92 (1,34–2,76)	0,0004	30,2	93,2	81,3	57,7

Примітка. ССВМК – спонтанний супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив; ДІ – довірчий інтервал; Se – чутливість; Sp – специфічність; PPV – позитивна прогностична цінність; NPV – негативна прогностична цінність.

ятливих варіантів виходу гострого періоду захворювання – летального виходу (ВР (95 % ДІ) = 7,50 (1,80–31,17), $p=0,0056$) та несприятливого функціонального виходу (ВР (95 % ДІ) = 2,28 (1,46–3,57), $p=0,0003$). Установлено, що інтегрований (II/III) тип профілю як предиктор РКНП та летального виходу гострого періоду ССВМК характеризується зсувом балансу чутливості та специфічності у бік чутливості. Зазначений зсув спричинює підвищення негативної прогностичної цінності і через це – збільшення частки істинно негативних результатів, що дозволяє передбачати досить високу ймовірність сприятливих варіантів перебігу та виходу гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії в пацієнтів із I типом профілю.

Установлено, що III тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 асоційований із підвищенням ризиків РКНП у 2,5 разу (ВР (95 % ДІ) = 2,50 (1,23–5,10), $p=0,0117$), комбінованої клінічної кінцевої точки (4–6 балів за mRS на 21-шу добу ССВМК) – у 1,9 разу (ВР (95 % ДІ) = 1,87 (1,42–2,45), $p=0,0001$),

летального виходу – у 4,3 разу (ВР (95 % ДІ) = 4,28 (1,82–10,11), $p=0,0009$) та несприятливого функціонального виходу – у 1,9 разу (ВР (95 % ДІ) = 1,92 (1,34–2,76), $p=0,0004$). При цьому зазначений прогностичний критерій відрізняється від попереднього (інтегрованого (II/III) типу профілю) зсувом балансу чутливості та специфічності у бік специфічності. Зазначений зсув сприяє підвищенню позитивної прогностичної цінності і через це – збільшенню частки істинно позитивних результатів, що дозволяє передбачати досить високу ймовірність несприятливих варіантів перебігу та виходу гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії в пацієнтів із III типом профілю.

На підставі кластеризації 72 спостережень за показниками вмісту ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці крові на 5-ту добу з моменту госпіталізації було ідентифіковано 4 кластери, які, за даними непараметричного дисперсійного аналізу з використанням критерію Краскела–Уолліса, розрізнялись за сироватковими концентраціями досліджуваних цитокінів ($p<0,0001$). Так, перший кластер ($n=31$) характеризувався

найнижчими сироватковими концентраціями ІЛ-6 (11,68 (7,58; 14,47) пг/мл) та ІЛ-10 (2,94 (1,62; 3,61) пг/мл). Медіана сироваткової концентрації ІЛ-6 у другому кластері (n=14) була вище на 54,0 % (17,99 (13,41; 23,12) пг/мл, p=0,0116), ІЛ-10 – вище у 12,6 разу (37,08 (34,45; 40,42) пг/мл, p<0,0001). У третьому кластері (n=13) медіани сироваткової концентрації досліджуваних цитокінів були найвищими: ІЛ-6 – 37,08 (34,45; 40,42) пг/мл (вище у 2,8 (p<0,0001) та 4,4 разу (p<0,0001) порівняно з показниками у другому та першому кластерах відповідно), ІЛ-10 – 40,66 (37,75; 51,51) пг/мл (вище на 9,7 % (p=0,0482) та у 13,8 разу (p<0,0001) порівняно з показниками у другому та першому кластерах відповідно). У четвертому кластері (n=14) медіана сироваткової концентрації ІЛ-6 була лише на 8,0 % нижче (47,01 (43,23; 50,10) пг/мл), ніж у третьому кластері (p=0,0193), де значення даного показника було найвищим, тоді як медіана сироваткової концентрації ІЛ-10 (3,39 (2,83; 9,98) пг/мл) достовірно не відрізнялася від такої у першому кластері (p=0,1089), де значення даного показника було найнижчим. Відповідно, четвертий кластер відрізнявся більш високими медіанами сироваткових концентрацій ІЛ-6 порівняно з такими у першому та другому кластерах (p<0,0001), а також нижчими медіанами сироваткових концентрацій ІЛ-10 порівняно з показниками за другого та третього кластерів (p<0,0001). Таким чином, наведені статистично значущі відмінності кластерів обґрунтовують можливість ідентифікації відповідних типів профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 на 5-ту добу з моменту госпіталізації. Так, характеристики першого, другого, третього та четвертого кластерів спостережень було обрано як критерії відповідно I, II, III та IV типів профілю досліджуваних цитокінів у пацієнтів зі ССВМК у зазначеній контрольній точці спостереження.

У групі пацієнтів з ОВМК > 30 мл (n=58) частка IV типу профілю була в 3,1 разу більше, ніж у субкогорті хворих з ОВМК ≤ 30 мл (42,9 % проти 3,8 %), III типу профілю – у 1,8 разу більше (28,6 % проти 15,5 %), II типу профілю – у 3,2 разу менше (7,1 % проти 22,4 %), IV типу профілю – у 2,3 разу менше (21,4 % проти 48,3 %). Отже, встановлено, що тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 у пацієнтів зі ССВМК на 5-ту добу з моменту госпіталізації асоційований з ініціальним

ОВМК (критерій χ^2 Пірсона = 9,2; p=0,0049), при цьому взаємозв'язків сироваткового профілю досліджуваних цитокінів з ОВШК та ЗОІКГ не виявлено.

Крім того, зіставлено типи сироваткового профілю досліджуваних цитокінів на 5-ту добу з моменту госпіталізації з виходом гострого періоду ССВМК. Найбільш несприятливу структуру варіантів виходу гострого періоду захворювання зафіксовано в групах пацієнтів із III (летальний вихід – 23,1 %, несприятливий функціональний вихід – 61,5 %) та IV типами профілю (летальний вихід – 21,4 %, несприятливий функціональний вихід – 64,3 %). Кращою була структура варіантів виходу гострого періоду ССВМК у субкогорті хворих із II типом профілю (летальний вихід – 7,1 %, несприятливий функціональний вихід – 42,9 %), найкращою – у групі пацієнтів із I типом профілю (летальний вихід – 0,0 %, несприятливий функціональний вихід – 35,5 %, сприятливий функціональний вихід – 64,5 %). Згідно з наведеними результатами ми можемо стверджувати, що тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 у пацієнтів зі ССВМК на 5-ту добу з моменту госпіталізації асоційований із виходом гострого періоду захворювання (критерій χ^2 Пірсона = 18,3; p<0,0001). Установлено, що з несприятливим виходом (4–6 балів за mRS) асоційовані такі типи профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 на 5-ту добу з моменту госпіталізації: інтегрований (II/III/IV) тип (BP (95 % ДІ) = 2,06 (1,24–3,43), p=0,0054; Se=73,2 %; Sp=64,5 %; PPV=73,2 %; NPV=64,5 %), інтегрований (III/IV) тип (BP (95 % ДІ) = 2,13 (1,44–3,15), p=0,0002; Se=56,1 %; Sp=87,1 %; PPV=85,2 %; NPV=60,0 %) та IV тип (BP (95 % ДІ) = 1,71 (1,23–2,40), p=0,0016; Se=29,3 %; Sp=93,5 %; PPV=85,7 %; NPV=50,0 %). При цьому найвищими показниками чутливості й негативної прогностичної цінності відрізняється інтегрований (II/III/IV) тип, тоді як IV та інтегрований (III/IV) типи профілю характеризуються більш високими показниками специфічності та позитивної прогностичної цінності.

Таким чином, у результаті дослідження визначено провідні типи профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 у хворих у гострому періоді ССВМК. Розроблено діагностичні критерії зазначених типів. Доведено, що тип профілю вмісту ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці

крові хворих на ССВМК у 1-шу добу з моменту госпіталізації асоційований з ОВМК, ОВВШК та ЗОІКГ. Установлено, що типи сироваткового профілю досліджуваних цитокінів, які характеризуються реципрокною елевацією вмісту ІЛ-6 та ІЛ-10 у 1-шу добу з моменту госпіталізації та елевацією ІЛ-6 у поєднанні зі зменшенням рівня ІЛ-10 на 5-ту добу з моменту госпіталізації, асоційовані з більш тяжким ініціальним ушкодженням церебральних структур. Отримані результати дозволяють розглядати ідентифіковані типи сироваткового профілю досліджуваних цитокінів як відповідні градації інтегральної оцінки вираженості прозапальної активації, яка індукована внутрішньомозковим крововиливом. Крім того, встановлено, що тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 у пацієнтів зі ССВМК асоційований із перебігом та виходом гострого періоду захворювання. Обґрунтовано доцільність ідентифікації типу сироваткового профілю досліджуваних цитокінів у хворих на ССВМК з метою підвищення точності верифікації короткострокового прогнозу і забезпечення якомога раннього виявлення пацієнтів із критичними ризиками несприятливих варіантів перебігу й виходу гострого періоду захворювання на тлі консервативної терапії як однієї зі складових підгрунтя

для подальшого визначення оптимальної лікувальної тактики.

Висновки

1. Визначено типи профілю сироваткових концентрацій інтерлейкінів 6 та 10 у пацієнтів у гострому періоді геморагічного півкульового інсульту. Тип профілю в 1-шу добу з моменту госпіталізації асоційований з об'ємом внутрішньомозкового крововиливу (критерій χ^2 Пірсона = 20,4; $p < 0,0001$), об'ємом вторинного внутрішньоплуночкового крововиливу (критерій χ^2 Пірсона = 14,4; $p = 0,0008$) та загальним об'ємом інтракраніальної геморагії (критерій χ^2 Пірсона = 21,2; $p < 0,0001$).

2. Ідентифіковано типи профілю сироваткових концентрацій інтерлейкінів 6 та 10 у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом у 1-шу добу з моменту госпіталізації, які характеризуються реципрокною елевацією вмісту досліджуваних цитокінів і є інформативними інтегральними маркерами підвищеного ризику раннього клініко-неврологічного погіршення (ВР (95 % ДІ) = 3,40 (1,35–8,53), $p = 0,0091$), летального виходу (ВР (95 % ДІ) = 7,50 (1,80–31,17), $p = 0,0056$) та несприятливого функціонального виходу гострого періоду захворювання (ВР (95 % ДІ) = 2,28 (1,46–3,57), $p = 0,0003$) на тлі консервативної терапії.

Список літератури

1. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив)» [Електронний ресурс]. – Режим доступу :

https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_275_ykpm_d_gi.pdf.

2. Weimar C. Epidemiology, prognosis and prevention of non-traumatic intracerebral hemorrhage / C. Weimar, J. Kleine-Borgmann // *Current Pharmaceutical Design*. – 2017. – Vol. 23, issue 15. – P. 2193–2196.

3. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update / S. J. An, T. J. Kim, B. W. Yoon // *Journal of Stroke*. – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 3–10.

4. Akpinar E. Factors affecting prognosis in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage under medical and surgical treatment / E. Akpinar, M. S. Gurbuz, M. Z. Berkman // *The Journal of Craniofacial Surgery*. – 2019. – Vol. 30, issue 7. – P. e667–e671.

5. Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update / J. Pinho, A. S. Costa, J. M. Araujo [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2019. – Vol. 398. – P. 54–66.

6. Emerging experimental therapies for intracerebral hemorrhage: targeting mechanisms of secondary brain injury / P. K. Belur, J. J. Chang, S. He [et al.] // *Neurosurgical Focus*. – 2013. – Vol. 34, issue 5. – E9.

7. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets / C. Tschoe, C. D. Bushnell, P. W. Duncan [et al.] // *Journal of Stroke*. – 2020. – Vol. 22, issue 1. – P. 29–46.

8. Microglial polarization and inflammatory mediators after intracerebral hemorrhage / Zhen Zhang, Ze Zhang, H. Lu [et al.] // *Molecular Neurobiology*. – 2017. – Vol. 54, issue 3. – P. 1874–1886.

9. Ouyang W. IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation / W. Ouyang, A. O'Garra // *Immunity*. – 2019. – Vol. 50, issue 4. – P. 871–891.
10. Tanaka T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2014. – Vol. 6, issue 10. – a016295.
11. Role of interleukin-10 in acute brain injuries / J. M. Garcia, S. A. Stillings, J. L. Leclerc [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 244.
12. Kuznietsov A. A. Comparative analysis of predictive significance of neuroimaging parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage / A. A. Kuznietsov // *Zaporozhye Medical Journal*. – 2018. – T. 20, № 4. – С. 543–547.

References

1. (2014). Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi reabilitatsii «Hemorahichniy insult (vnutrishnomozkova hematoma, anevryzmalnyi subarakhnoidalnyi krovovylyv)». Retrieved from https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_275_ykpm_d_gi.pdf [in Ukrainian].
2. Weimar C., Kleine-Borgmann J. (2017). Epidemiology, prognosis and prevention of non-traumatic intracerebral hemorrhage. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 23, issue 15, pp. 2193–2196. DOI: 10.2174/1381612822666161027152234.
3. An S.J., Kim T.J., Yoon B.W. (2017). Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update. *Journal of Stroke*, vol. 19, № 1, pp. 3–10. DOI: 10.5853/jos.2016.00864, PMID: 28178408, PMCID: PMC5307940.
4. Akpinar E., Gurbuz M.S., Berkman M.Z. (2019). Factors affecting prognosis in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage under medical and surgical treatment. *The Journal of Craniofacial Surgery*, vol. 30, issue 7, pp. e667–e671. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005733, PMID: 31306386.
5. Pinho J., Costa A.S., Araujo J.M., Amorim J.M., Ferreira C. (2019). Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 398, pp. 54–66. DOI: 10.1016/j.jns.2019.01.013.
6. Belur P.K., Chang J.J., He S., Emanuel B.A., Mack W.J. (2013). Emerging experimental therapies for intracerebral hemorrhage: targeting mechanisms of secondary brain injury. *Neurosurgical Focus*, vol. 34, issue 5, E9. DOI: 10.3171/2013.2.FOCUS1317.
7. Tschoe C., Bushnell C.D., Duncan P.W., Alexander-Miller M.A., Wolfe S.Q. (2020). Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets. *Journal of Stroke*, vol. 22, issue 1, pp. 29–46. DOI: 10.5853/jos.2019.02236, PMID: 32027790, PMCID: PMC7005353.
8. Zhang Zhen, Zhang Ze, Lu H., Yang Q., Wu H., Wang J. (2017). Microglial polarization and inflammatory mediators after intracerebral hemorrhage. *Molecular Neurobiology*, vol. 54, issue 3, pp. 1874–1886. DOI: 10.1007/s12035-016-9785-6, PMID: 26894396, PMCID: PMC4991954.
9. Ouyang W., O'Garra A. (2019). IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation. *Immunity*, vol. 50, issue 4, pp. 871–891. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.020, PMID: 30995504.
10. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, vol. 6, issue 10, a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295, PMID: 25190079, PMCID: PMC4176007.
11. Garcia J.M., Stillings S.A., Leclerc J.L., Phillips H., Edwards N.J., Robicsek S.A. et al. (2017). Role of interleukin-10 in acute brain injuries. *Frontiers in Neurology*, vol. 8, p. 244. DOI: 10.3389/fneur.2017.00244, PMID: 28659854, PMCID: PMC5466968.
12. Kuznietsov A.A. (2018). Comparative analysis of predictive significance of neuroimaging parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Zaporozhye Medical Journal*, vol. 20, № 4, pp. 543–547. DOI: 10.14739/2310-1210.

А.А. Кузнецов

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ СЫВОРОТОЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 6 И 10 У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СПОНТАННОГО СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОГО ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Проведено проспективное когортное исследование с включением 104 пациентов со спонтанным супратенториальным внутримозговым кровоизлиянием (ССВМК) на фоне консервативной терапии. Диагноз устанавливали по данным клинико-нейровизуализационного обследования. Исследовали диагностическую и прогностическую информативность интегральной оценки сывороточных концентраций интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) у больных в остром периоде ССВМК. На 1-е и 5-е сутки с момента госпитализации осуществляли забор образцов крови натощак с последующей детекцией сывороточных концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10. В качестве клинических конечных точек рассматривали раннее клинико-неврологическое ухудшение и неблагоприятный исход острого периода ССВМК в виде значения 4–6 баллов по модифицированной шкале Рэнкина на 21-е сутки заболевания, отдельно регистрировали случаи летального исхода и неблагоприятного функционального исхода. На основании кластерного анализа идентифицированы 3 типа профиля сывороточных концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных ССВМК в 1-е сутки с момента госпитализации. Установлено, что типы профиля, которые характеризуются реципрокной элевацией содержания исследуемых цитокинов, ассоциированы с более тяжелым повреждением церебральных структур и повышенными рисками раннего клинико-неврологического ухудшения (относительный риск (95 % ДИ) = 3,40 (1,35–8,53), $p=0,0091$), летального исхода (относительный риск (95 % ДИ) = 7,50 (1,80–31,17), $p=0,0056$) и неблагоприятного функционального исхода острого периода заболевания (относительный риск (95 % ДИ) = 2,28 (1,46–3,57), $p=0,0003$). Идентифицированы 4 типа профиля сывороточных концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10 на 5-е сутки с момента госпитализации. Установлено, что типы профиля, отличающиеся элевацией содержания ИЛ-6, ассоциированы с повышением риска неблагоприятного исхода острого периода ССВМК в 2,1 раза (относительный риск (95 % ДИ) = 2,13 (1,44–3,15), $p=0,0002$). Тип профиля сывороточных концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных с ССВМК является информативным интегральным показателем для определения краткосрочного прогноза на фоне консервативной терапии.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, интерлейкин-6, интерлейкин-10, прогноз.

А.А. Кузнецов

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF SERUM INTERLEUKINS 6 AND 10 INTEGRATED ASSESSMENT IN PATIENTS WITH ACUTE PERIOD OF SPONTANEOUS SUPRATENTORIAL INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

Prospective cohort research that included 104 patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH) on the ground of conservative treatment was carried out. Diagnosis was made by using clinical and neurovisualization investigation. The diagnostic and prognostic informativeness of serum interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) integrated assessment was investigated in patients with acute period of SSICH. Laboratory fasting blood samples were taken on the 1st and 5th day of admission with further detection of serum IL-6 and IL-10 concentrations. Early neurological deterioration and unfavorable acute period spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage outcome as grading 4–6 scores by modified Rankin scale on the 21st day of the disease were chosen as clinical combined endpoints. Lethal outcome and unfavorable functional outcome were also recorded. Three profile types of serum IL-6 and IL-10 concentrations were identified on the ground of cluster analysis in patients with SSICH. It was revealed that profile's types with reciprocal elevation of cytokines are associated with heavier brain structures affection and increased risk of early neurological deterioration (relative risk (95 % CI) = 3,40 (1,35–8,53), $p=0,0091$), lethal outcome (relative risk (95 % CI) = 7,50 (1,80–31,17), $p=0,0056$) and unfavorable acute period functional outcome (relative risk (95 % CI) = 2,28 (1,46–3,57), $p=0,0003$). Four types of IL-6 and IL-10 serum profile on the 5th day of admission were identified. In this case profiles with elevation IL-6 levels are associated with increased risk of unfavorable acute period SSICH outcome into 2,1 times (relative risk (95 % CI) = 2,13 (1,44–3,15), $p=0,0002$). Profile's types of serum IL-6 and IL-10 levels in patients with SSICH are informative integrated parameter for short-term prognosis on the ground of conservative treatment.

Keywords: cerebral hemorrhage, interleukin-6, interleukin-10, prognosis.

Надійшла 11.12.20

Відомості про автора

Кузнецов Антон Анатолійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету.

Адреса: Україна, 69035, Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, кафедра нервових хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Тел.: +38(050)421-38-78.

E-mail: titus3.05@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6118-9682>.