

Неврологія і нейрохірургія

УДК: 616.831.94-005.1:616.133.33-007.64-037-009.12

**ЗНАЧЕННЯ ІЛ-6 У СПИННОМОЗКОВІЙ РІДИНІ
ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ
ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АНГІОСПАЗМУ
У ХВОРИХ НА СУБАРАХНОЇДАЛЬНИЙ КРОВОВИЛИВ****Калюжка В.Ю.***Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

Запальна відповідь після аневризматичного СубАрахноїдального Крововиливу (аСАК) відіграє важливу роль у розвитку церебрального ангіоспазму. Це дослідження аналізує кореляцію між рівнем інтерлейкіну-6 (InterLeukin-6, ІЛ-6) у спинномозковій рідині після аСАК та виникненням церебрального ангіоспазму. Ми проаналізували клінічні прояви, дані лабораторних та інструментальних методів обстеження у 45 пацієнтів, які перенесли внутрішньочерепний аСАК протягом 21 днів, вивчили зв'язок між розвитком спазму судин та концентрацію медіаторів запалення, виявивши потенційне значення ІЛ-6 для прогнозування вазоспазму, підтвердженого за допомогою церебральної ангіографії. Для контролю були проаналізовані аналізи спинномозкової рідини 15 пацієнтів, які лікувались з приводу безрозривних церебральних аневризм. За результатами дослідження, вазоспазм розвинувся у 44 % пацієнтів в середньому на 6 добу від початку захворювання. Пацієнти з аСАК продемонстрували статистично значущі ($p < 0,05$) вищі середні значення ІЛ-6 у СМР на 3-ю, 7-му і 10-ту добу ніж контрольна група. Пацієнти з вазоспазмом продемонстрували статистично значущі ($p < 0,05$) вищі середні значення ІЛ-6 у СМР на 3-ю добу, натомість різниця на 7-у та 10-у добу ($p < 0,05$) була статистично не значуща. Порогове значення для прогнозування формування церебрального вазоспазму склало 325 пг/мл на 3-ю добу від початку захворювання. Ми дійшли висновку, що ІЛ-6 у спинномозковій рідині є потенційним раннім маркером для прогнозування спазму судин після субарахноїдального крововиливу на 3-й день початку захворювання до початку клінічних проявів.

Ключові слова: інтракраніальна аневризма, вазоспазм, цитокіни, інсульт.



Цитуйте українською: Калюжка В.Ю. Значення ІЛ-6 у спинномозковій рідині для прогнозування розвитку церебрального ангіоспазму у хворих на субарахноїдальний крововилив. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(3):10с. In press. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.3.kav>

Cite in English: Kaliuzhka V. The value of IL-6 in cerebrospinal fluid for determining the development of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Experimental and Clinical Medicine. 2024;93(3):10p. In press. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.3.kav> [in Ukrainian].

Вступ

Аневризматичний СубАрахноїдальний Крововилив (аСАК) є тяжким захворюванням, на яке припадає 5 % усіх інсультів, з частотою 6–9 випадків на 100 000 осіб протягом року [1; 2]. Загалом у 30–40 % пацієнтів з аСАК розвивається Церебральний Вазоспазм (ЦВ) та Відтермінована Церебральна Ішемія (ВЦІ), що призводить до невтішних клінічних результатів у половини цих пацієнтів. Загалом близько 70 % пацієнтів з аСАК помирають або згодом потребують допомоги у звичайних повсякденних справах [3].

У дослідженнях було виявлено, що прогноз пацієнтів із аСАК безпосередньо залежить від неврологічного статусу при госпіталізації, стратифікованого за шкалами Ханта-Хесса шкалою Всесвітньої федерації неврологічних хірургів (World Federation of Neurosurgical Societies, WFNS), а також виникненням відстроченої ішемії. Розвитку церебрального вазоспазму пов'язують із величиною початкової крововиливу на комп'ютерній томографії голови, стратифікований за модифікованою шкалою Фішера [4–6]. Однак ці показники не завжди підходять для прогнозування розвитку церебрального вазоспазму, моніторингу його прогресування або ВЦІ. Незважаючи на те, що численні дослідники вивчали роль різних біомаркерів у розвитку ЦВ та наслідках аСАК, наразі не існує встановлених біомаркерів для ранньої діагностики цих ускладнень [7; 8].

Початок та етіологію ЦВ важко встановити, і у пацієнтів із аСАК часто спостерігається відстрочений початок, що призводить до ВЦІ. Хоча точна патофізіологія аСАК залишається невідомою, попередні дослідження показали, що інфільтрація еритроцитів у субарахноїдальний простір і церебральні цистерни, що супроводжується їх подальшим лізисом, викликає виражені імунні відпові-

ді, опосередковані прозапальними цитокинами [9]. Наразі існує два головних напрямки досліджень для відкриття нових біомаркерів, які включають нейровізуалізацію та біохімічні маркери в рідинах організму, таких як сироватка/плазма та СпинноМозкова Рідина (СМР) [9]. Підвищені запальні відповіді, опосередковані вивільненням цитокинів у СМР та плазмі, корелюють із несприятливими клінічними результатами у пацієнтів із аСАК. Рівні цитокинів і рецепторів до них значно підвищуються в спинномозковій рідині після аСАК, але точний зв'язок між прогресуванням аСАК і маркерами запалення у СМР залишається невідомим. Таким чином, ідентифікація діагностичного біомаркера була б важливим кроком вперед у лікуванні ВС.

Різні фактори впливають на рівень цитокинів у рідинах організму. ІЛ-1 (InterLeukin-1), ІЛ-6, ІЛ-17 є цитокинами, які беруть активну участь у запаленні та відповіді організму на інфекції, а також відіграють важливу роль у регуляції метаболізму, регенерації тканин і розвитку нервової системи. Підвищення рівня ІЛ-6 у спинномозковій рідині пов'язане з вищою частотою ЦВ і гіршими результатами для пацієнтів у кількох дослідженнях [10–12]. Тим не менш, попередні дослідження, які намагалися встановити кореляцію ІЛ-6 у СМР з наслідками аСАК, повідомили про суперечливі результати [13].

Метою дослідження було кількісно оцінити взаємозв'язок між рівнем ІЛ-6 у спинномозковій рідині на 3-ю, 7-у та 10-ту добу від початку захворювання та розвитком вазоспазму, наслідками аневризматичного субарахноїдального крововиливу.

Матеріали і методи

За період з вересня 2021 року по листопада 2023 року до відділення нейрохірургії Харківської обласної лікарні було госпіталізовано 45 пацієнтів із аСАК, які відповідали критеріям включення до

Основної Групи (ОГ) дослідження, які описані нижче. Серед цих пацієнтів було 18 чоловіків і 27 жінок із середнім віком ($45,9 \pm 8,5$) року (діапазон від 32 до 73 років). Крім того, 15 пацієнтів, що лікувались з приводу безрозривних церебральних аневризм (8 чоловіків і 12 жінок) середнього віку ($59,2 \pm 10,6$) року (діапазон від 32 до 73 років) були зареєстровані як Контрольна Група (КГ). Пацієнти як основної так і контрольної групи не мали будь-якого анамнезу прийому стероїдних та імуносупресивних препаратів, не мали онкологічного анамнезу та аутоімунних хронічних захворювань. Жодних істотних відмінностей у віці, статі між основною групою та контрольною групами не спостерігалось. Протягом усього дослідження проспективно реєстрували клінічні та лабораторні та інструментальні показники пацієнтів. На основі наявності ЦВ пацієнти основної групи були згруповані у 2 категорії: основна група I (наявність вазоспазму підтверджена ангіографічно), основна група II (відсутній ангіографічно підтверджений вазоспазм).

Критеріями для включення до основної групи в дослідження були верифіковані за допомогою комп'ютерної томографії випадки аСАК, а також наявність внутрішньочерепної аневризми за даними Комп'ютерної Томографічної Ангіографії (КТА) та/або внутрішньоартеріальної Цифрової Субтракційної Ангіографії (ЦСА). Пацієнти були виключені, якщо вони мали такі захворювання: інфекційні, серцево-судинні захворювання, аутоімунні розлади, злоякісні пухлини, вагітність та приймали ліки, що впливають на імунні функції. Крім того, пацієнти, які були госпіталізовані пізніше ніж через 3 дні після виникнення кровотечі, також були виключені.

Тяжкість захворювання оцінювали при надходженні за шкалою Ханта-Хесса, неврологічним оглядом, появою головного болю та модифікованою шкалою

Фішера. Ангіографію проводили як стандартну процедуру при надходженні, як післяопераційне спостереження та/або у разі неврологічного погіршення. Всім пацієнтам проводилось хірургічне кліпування або ендovasкулярну емболізацію аневризми протягом 24–48 годин від початку кровотечі. Усі пацієнти отримували німодипін (60 мг кожні 4 години) протягом 1–21 діб та інфузійну терапію в умовах нейроанестезії.

Ангіографічно спазм визначався за церебральними ангіограмами, проаналізованими нейрорадіологами. ЦВ визначався за результатами транскраніальної доплерографії (середній швидкість кровотоку в Середній Мозковій Артерії (СМА) або Передній Мозковій Артерії (ПМА) >120 см/с та індекс Ліндегарда >3 (співвідношення пікової систолічної швидкості в СМА/ПМА та гомолатеральної внутрішньої сонної артерії за даними транскраніальної доплерографії та/або ангіографічним вазоспазмом на КТА або ЦСА). ВЦІ визначалась як візуальне підтвердження вторинних інфарктів, не пов'язаних із процедурою оклюзії аневризми чи іншими втручаннями; та/або як вторинне неврологічне порушення після виключення конкуруючих причин з вторинними інфарктами або без них [14].

Зразки спинномозкової рідини (3 мл) пацієнтів із аСАК збирали з вентрикулостомічної трубки, з люмбальних дренажів або шляхом люмбальної пункції на 3-й, 7-й та 10-й дні після виникнення кровотечі. Зібрані зразки центрифугували при 800 g протягом 10 хвилин для видалення клітин і зберігали при -70°C до подальшого аналізу. Рівні ІЛ-6 у спинномозковій рідині вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) з використанням комерційно доступних наборів ELISA (Elabscience, США) і з дотриманням усіх інструкцій виробника.

Усі пацієнти були обстежені в амбулаторних умовах через 3 місяці після інсульту або за допомогою телемедичних консультацій, а клінічний результат оцінювався за модифікованою шкалою Ренкіна (англ. – modified Rankin Scale, mRS).

Дослідження було схвалено Комісією з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 3 від 14 вересня 2021 року).

Для статистичного аналізу даних, отриманих у цьому дослідженні за допомогою U-критерію Манна-Уїтні, було використано програмне забезпечення GraphPad Prism 10.0 (GraphPad Software, США). Дані представлені як медіана та інтерквартильний діапазон (InterQuartile Range, IQR [25–75] %). Категоріальні дані були представлені як медіана зі стандартним відхиленням. Значення *p* не вище 0,05 вказували на статистичну значущість.

Результати

Середні значення за шкалою Хант-Хесса, модифікованою шкалою Фішера, при госпіталізації становили (2,22±0,97) од. і (2,43±1,20) од. відповідно. Аневризми були розташовані переважно в передньому напівколі мозкового кровообігу (76,2 %), у задньому відділі кровообігу (23,8 %). Середній розмір аневризми становив (7±3,6) мм, виміряний від купола до шийки. Хірургічне лікування аневризми проводилось переважно кліпсуванням (66,7 %), а не ендоваскулярними методами (33,3 %). Церебральний вазоспазм був задокументований у 20 пацієнтів (44,0 %), тоді як відтермінована церебральна ішемія була у 27 пацієнтів (60,0 %). Оцінка за модифікованою шкалою Ренкіна становила (2,95±±1,56) од. після 3 місяців лікування. Дані представлені у *таблиці 1*.

Таблиця 1. Дані про пацієнтів, лікування та його результати в основній групі

Параметри	Кількість пацієнтів
Стать	
чоловіки	19
жінки	26
Оцінка за шкалою Хант-Хесса	
1	8
2	12
3	15
4	7
5	3
Оцінка крововиливу за шкалою Фішера	
1	7
2	9
3	17
4	10
Локалізація аневризм	
ПСПА	19
ЗСПА	5
ВСА	4
СМА	12
БА та ХА	5
Хірургічна тактика	
Хірургічне кліпсування	30
Ендоваскулярна емболізація	15
Ступінь інвалідизації після інсульту (mRS)	
0–2	28
3–6	17

Примітки:

ПСПА – передня сполучна артерія;
 ЗСПА – задня сполучна артерія;
 ВСА – внутрішня сонна артерія;
 СМА – середня мозкова артерія;
 БА – базиллярна артерія;
 ХА – хребетна артерія;
 mRS – modified Rankin scale, модифікована шкала Ренкіна.

У таблиці 2 наведені середні значення ІЛ-6 речовин по відношенню до досліджуваних ускладнень. Значення ІЛ-6 у спинномозковій рідині. Взаємозв'язок між медіаною ІЛ-6_{СМР} на 3-й, 7-й та 10-й дні для двох підгруп, які були визначені як «з вазоспазмом або без нього», вивчали за допомогою бінарної логістичної регресії, яка показала, що значення ІЛ-6_{СМР} у пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом значно вище ніж у контрольної групи (p<0,001).

У пацієнтів основної групи відмічались статистично значуще (p<0,001) вищі показники ІЛ-6 у СМР 3 добу від початку захворювання ніж пацієнтів контрольної групи.

Пацієнти з вазоспазмом продемонстрували статистично значущі вищі середні значення ІЛ-6 у СМР на 3-ю добу (p<0,05), натомість різниця на 7-у та 10-у добу була статистично не значуща (рисунк 1).

Таблиця 2. Концентрація ІЛ-6 у спинномозковій рідині (пг/мл) у пацієнтів основної та контрольної груп в динаміці

Група	Кількість пацієнтів, n	3-й день	7-й день	10-й день
Основна	45	295,0	45,0	23,0
Контрольна	15	7,5	-	-
Основна I	20	366,0	78,0	41,0
Основна II	25	225,0	11,0	6,0

Примітки: ІФА – імуноферментний аналіз; аСАК – субарахноїдальний крововилив.

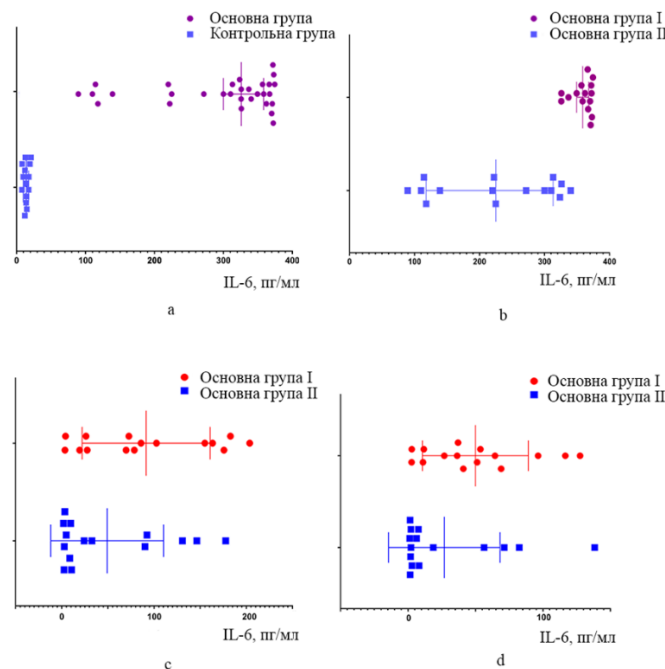


Рис. 1. Концентрація інтерлейкіну ІЛ-6 (пг/мл) у спинномозковій рідині у пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом:

- a) основної та контрольної груп; b) з вазоспазмом та без на 3-ю добу;
- c) з вазоспазмом та без на 7-у добу;
- d) з вазоспазмом та без на 10-у добу від початку захворювання.

На основі аналізу ROC-кривих ми визначили порогову концентрацію на рівні IL-6 СМР 325 пг/мл у лікворі для прогнозу спазму судин. Прогностична чутливість IL-6 СМР в порівнянні з ангиографічно підтвердженим вазоспазмом становить 100,0 %, специфічність – 86,5 %, позитивна прогностична цінність – 92,3 %, негативна прогностична цінність – 87,5 % (рисунк 2).

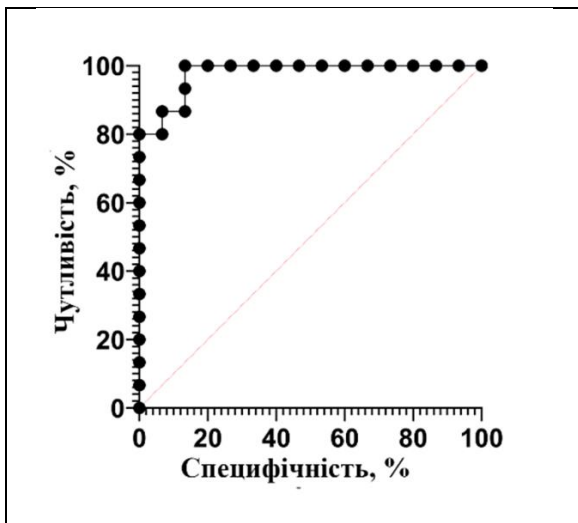


Рис. 2. ROC-аналіз щодо пацієнтів з вазоспазмом на 3-ю добу після початку захворювання.

Обговорення

Субарахноїдальний крововилив найчастіше виникає внаслідок розриву аневризми церебральної артерії, в результаті чого відбувається викид крові в субарахноїдальний простір, який призводить до серії ранніх та відтермінованих неврологічних ускладнень. Постсубарахноїдальний вазоспазм є основною причиною захворюваності та смертності пацієнтів. Багатьом хворим остаточно встановлюють діагноз після того, як розвиваються ішемічні ускладнення і попередити чи вплинути на перебіг цих ускладнень дуже важко. Ключовим моментом для лікування субарахноїдального крововиливу є передбачення розвитку церебрального вазоспазму та відтермінованої

церебральної ішемії. Патофізіологія формування вазоспазму та вторинних інфарктів залишається неясною, але запальна реакція, викликана крововиливом, може відігравати значну патогенетичну роль [15].

Патологія аСАК обумовлена надходженням екстравазованої крові в субарахноїдальний простір. Після аСАК компоненти гематоми імбібують паренхіму головного мозку разом із спинномозковою рідиною, викликаючи низку деструктивних реакцій, які призводять до загибелі нейронів та гліальних клітин. Компоненти гематоми в основному складаються з еритроцитів, їх лізату та гемоглобіну. Гемоглобін, молекулярні фрагменти асоційовані з ураженням (Damage-associated molecular pattern), що вивільняються з еритроцитів, мають сильний цитотоксичний ефект, який викликає загибель нейронних клітин [16].

Шкалу Фішера вважають ефективним прогностичним фактором ЦВ після аСАК. Пацієнти з вищим ступенем оцінки за Фішером мають вищий ризик розвитку спазму судин [17]. Цей висновок підтверджено і в нашому дослідженні.

Транскраніальна доплерографія може виявляти ангіоспазм до появи клінічних симптомів і для подальшого лікування як неінвазивний діагностичний метод, що відображає гемодинамічні зміни в судинах. Хоча позитивна прогностична цінність є низькою, доплерографія також розглядається як важливий засіб виявлення вазоспазму до появи симптомів [13].

У різних джерелах [18] відзначається, що IL-6 у крові та спинномозковій рідині є потенційним фактором прогнозування вазоспазму. Дослідження продемонстрували [19; 20], що IL-6 у спинномозковій рідині є надійним раннім маркером для прогнозування спазму судин після субарахноїдального крововиливу на 4-й і 5-й дні до початку клінічних проявів.

Було відзначено статистично значуще підвищення концентрації ІЛ-6 у спинномозковій рідині у гострій фазі після САК, у перші три дні від розриву аневризми, у пацієнтів у важкому клінічному стані, які схильні до більшого ризику спазму судин та церебральної ішемії у подальшому [14]. Підвищення рівня ІЛ-6 у лікворі, ймовірно, пов'язане з інтенсивністю САК і вторинно посилює вазоспазм та ішемічні зміни в головному мозку.

У нашому дослідженні з 45 пацієнтами вимірювання ІЛ-6 у спинномозковій рідині також показали, що середні значення ІЛ-6 у лікворі пацієнтів, у яких розвивався вазоспазм, були статистично значуще вищими, ніж у пацієнтів без вазоспазму з першого дня після лікування. Цей результат вказує на те, що ІЛ-6 у спинномозковій рідині може швидко збільшуватися, що має значення для прогнозування вазоспазму, навіть якщо пацієнти перебувають у хорошому клінічному стані, що збігається з літературними даними [15]. Відповідно, значне підвищення концентрації ІЛ-6 у спинномозковій рідині для прогнозування вазоспазму після гострого аневризматичного субарахноїдального крововиливу можна узагальнити для всіх пацієнтів незалежно від їх клінічного стану.

Вивчено роль запальної реакції на аСАК у вазоспазмі. Декілька досліджень довели, що підвищена секреція ІЛ-6 позитивно корелює з концентрацією ендотеліну-1 (ЕТ-1) [21]. Деякі дослідники повідомили, що ІЛ-6 може індукувати вазоспазм, сприяючи вивільненню ендотеліну 1, що стимулює надмірну експресію рецептора ангіотензину II типу 1 (АТ1) і, можливо є антагоністом проти деяких вазодилаторів, таких як простагландин I₂ [16–18].

У даному дослідженні ми отримали дані, що збільшення ІЛ-6 у спинномозковій рідині може використовуватися для прогнозування церебрального вазо-

спазму. Але оскільки пацієнту з неоперованою аневризмою протипоказано проведення пункції, її довелося виконувати після хірургічного лікування. Ця різниця у часі спостереження може створювати відхилення для кожного пацієнта, якому лікування починається у різний час після крововиливу. Ми включали до дослідження лише пацієнтів з точною датою початку захворювання та проводили забір спинномозкової рідини у однакові проміжки часу. Тим часом, хоча ІЛ-6 підвищується з першого дня після початку захворювання, і найвищі значення ми отримали саме у перший часовий проміжок, а саме на 3-ю добу після початку захворювання, у проміжки часу, коли вазоспазм проявляється клінічно, значення ІЛ-6 у спинномозковій рідині знижується. Таким чином, точна значущість впливу ІЛ-6_{СМР} на спазм судин залишається суперечливою [19], але використання для прогнозування розвитку цього стану можливе за цим прозапальним цитокіном. Детальні висновки залежать від подальших рандомізованих подвійно засліплених досліджень та більшої вибірки пацієнтів.

Висновки

Ми виявили, що кількісні відмінності концентрації ІЛ-6 у спинномозковій рідині пацієнтів із вазоспазмом і без вазоспазму є статистично значущим на 3-ю, 7-у, 10-у добу після початку захворювання та корелює з розвитком церебрального ангіоспазму. Гранична концентрація ІЛ-6 у спинномозковій рідині становила 325 пг/мл на 3-й день після початку захворювання для прогнозування вазоспазму. Таким чином, моніторинг значення ІЛ-6 у спинномозковій рідині на третю добу після розриву аневризми є потенційно значущим для ранньої діагностики вазоспазму.

Перспективність дослідження

Подальші дослідження потрібні для уточнення значення запалення у спинно-

мозковій рідині для формування церебрального ангіоспазму та для розробки патогенетичних засобів профілактики цього ускладнення аневризматичного субарахноїдального крововиливу.

Фінансування

Дослідження було профінансоване МОЗ України за кошти державного бюд-

жету як фрагмент НДР «Розробка методів прогнозування наслідків церебральних інсультів після перенесеної SARS-Cov2 інфекції на основі дослідження крові та спинномозкової рідини» (номер державної реєстрації 0122U000120).

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Neifert SN, Chapman EK, Martini ML, Shuman WH, Schupper AJ, Oermann EK, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: the Last Decade. *Transl Stroke Res.* 2021;12(3):428-46. DOI: 10.1007/s12975-020-00867-0. PMID: 33078345.
2. Chou SH. Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2021;27(5):1201-45. DOI: 10.1212/CON.0000000000001052. PMID: 34618758
3. Romenskaya T, Longhitano Y, Piccolella F, Berger JM, Artico M, Taurone S, et al. Cerebral Vasospasm: Practical Review of Diagnosis and Management. *Rev Recent Clin Trials.* 2023;18(1):12-8. DOI: 10.2174/1574887117666220810121048. PMID: 35950252.
4. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care.* 2005;2(2):110-8. DOI: 10.1385/NCC:2:2:110. PMID: 16159052.
5. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin CL, Calisaneller T, Ley KF, Kassell NF, Lee KS. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery.* 2003;53(1):123-33; discussion 133-5. DOI: 10.1227/01.neu.0000068863.37133.9e. PMID: 12823881.
6. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery.* 2006;59(1):21-7; discussion 21-7. DOI: 10.1227/01.neu.0000243277.86222.6c. PMID: 16823296.
7. Jin J, Duan J, Du L, Xing W, Peng X, Zhao Q. Inflammation and immune cell abnormalities in intracranial aneurysm subarachnoid hemorrhage (SAH): Relevant signaling pathways and therapeutic strategies. *Front Immunol.* 2022;13:1027756. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1027756. PMID: 36505409.
8. Ji C, Chen G. Signaling Pathway in Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage: News Update. *Acta Neurochir Suppl.* 2016;121:123-6. DOI: 10.1007/978-3-319-18497-5_21. PMID: 26463934.
9. Dodd WS, Laurent D, Dumont AS, Hasan DM, Jabbour PM, Starke RM, et al. Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: A Review. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(15):e021845. DOI: 10.1161/JAHA.121.021845. PMID: 34325514.
10. Pradilla G, Chaichana KL, Hoang S, Huang J, Tamargo RJ. Inflammation and cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 2010;21(2):365-79. DOI: 10.1016/j.nec.2009.10.008. PMID: 20380976.
11. Monsour M, Croci DM, Gruter BE, Taussky P, Marbacher S, Agazzi S. Cerebral Aneurysm and Interleukin-6: a Key Player in Aneurysm Generation and Rupture or Just One of the Multiple Factors? *Transl Stroke Res.* 2023;14(5):631-39. DOI: 10.1007/s12975-022-01079-4. PMID: 36042111.

12. Dengler J, Schefold JC, Graetz D, Meisel C, Splettstosser G, Volk HD, Schlosser HG. Point-of-care testing for interleukin-6 in cerebro spinal fluid (CSF) after subarachnoid haemorrhage. *Med Sci Monit.* 2008;14:BR265-8. PMID: 19043359.
13. Croci DM, Sivanrupan S, Wanderer S, Agnoletto GJ, Chiappini A, Gruter BE, et al. Preclinical and clinical role of interleukin-6 in the development of delayed cerebral vasospasm and neuronal cell death after subarachnoid hemorrhage: towards a potential target therapy? *Neurosurg Rev.* 2022;45(1):395-403. DOI: 10.1007/s10143-021-01628-9. PMID: 34448990.
14. Ikram A, Javaid MA, Ortega-Gutierrez S, Selim M, Kelangi S, Anwar SMH, et al. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(11):106064. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106064. PMID: 34464924.
15. Kaliuzhka V, Tkachenko A, Myasoedov V, Markevych M, Onishchenko A, Babalyan I, Piatykop V. The Prognostic Value of Eryptosis Parameters in the Cerebrospinal Fluid for Cerebral Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia Formation. *World Neurosurg.* 2023;173:e578-85. DOI: 10.1016/j.wneu.2023.02.096. PMID: 36842532.
16. Wang L, Geng G, Zhu T, Chen W, Li X, Gu J, Jiang E. Progress in Research on TLR4-Mediated Inflammatory Response Mechanisms in Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. *Cells.* 2022;11(23):3781. DOI: 10.3390/cells11233781. PMID: 36497041.
17. van der Steen WE, Leemans EL, van den Berg R, Roos YBWEM, Marquering HA, Verbaan D, Majoie CBLM. Radiological scales predicting delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology.* 2019;61(3):247-56. DOI: 10.1007/s00234-019-02161-9. PMID: 30693409.
18. Simon M, Grote A. Interleukin 6 and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4133. DOI: 10.3390/ijms22084133. PMID: 33923626.
19. Lucke-Wold B, Dodd W, Motwani K, Hosaka K, Laurent D, Martinez M, et al. Investigation and modulation of interleukin-6 following subarachnoid hemorrhage: targeting inflammatory activation for cerebral vasospasm. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):228. DOI: 10.1186/s12974-022-02592-x. PMID: 36114540.
20. Gaetani P, Tartara F, Pignatti P, et al. Cisternal CSF levels of cytokines after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 1998;20:337-42. DOI: 10.1080/01616412.1998.11740528. PMID: 9618698.
21. Croci D, Nevzati E, Danura H, Schopf S, Fandino J, Marbacher S, Muroi C. The relationship between IL-6, ET-1 and cerebral vasospasm, in experimental rabbit subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Sci.* 2019;63(3):245-50. DOI: 10.23736/S0390-5616.16.03876-5. PMID: 27759738.

Kaliuzhka V.

THE VALUE OF IL-6 IN CEREBROSPINAL FLUID FOR DETERMINING THE DEVELOPMENT OF CEREBRAL VASOSPASM AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE

An inflammatory response following aneurysmal SubArachnoid Hemorrhage (aSAH) plays a significant role in the development of cerebral vasospasm. This study analyzes the correlation between the level of InterLeukin-6 (IL-6) in CerebroSpinal Fluid (CSF) after aSAH and the occurrence of cerebral vasospasm. We analyzed clinical manifestations, laboratory data, and instrumental examination methods in 45 patients who were treated for intracranial aSAH within 21 days, studying the relationship between the development of cerebral angiospasm and the concentration of the inflammatory factor. We found the potential significance of IL-6 in predicting vasospasm, confirmed by cerebral angiography. As a control, we analyzed the CSF

samples of 15 patients treated for unruptured cerebral aneurysms. According to the study results, vasospasm developed in 44% of patients, on average on the 6th day from the onset of the disease. Patients with aSAH demonstrated statistically significant ($p < 0.05$) higher mean IL-6 values in CSF on the 3rd, 7th, and 10th days compared to the control group. Patients with vasospasm showed statistically significant ($p < 0.05$) higher mean IL-6 values in CSF on the 3rd day, while the differences on the 7th and 10th days ($p < 0.05$) were not statistically significant. The threshold value for predicting the formation of cerebral vasospasm was determined to be 325 pg/ml on the 3rd day from the onset of the disease. We concluded that IL-6 in cerebrospinal fluid is a potential early marker for predicting vascular spasm after subarachnoid hemorrhage on the 3rd day of the disease, before the onset of clinical manifestations. We concluded that monitoring the value of IL-6 in the cerebrospinal fluid on the third day after aneurysm rupture is potentially significant for the early diagnosis of vasospasm.

Keywords: *intracranial aneurysm, vasospasm, stroke, cytokines.*

Надійшла до редакції 17.06.2024

Відомості про автора

Калюжка Владислав Юрійович – аспірант кафедри нейрохірургії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: vladislavkalyuzhka@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6243-5195.