УДК 616.831-005.1/.4:612.017.1:616.24-002
DOI: 10.36979/1694-500X-2026-26-9-62-76

СИСТЕМНЫЙ ЦИТОКИНОВЫЙ ОТВЕТ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ, ОСЛОЖНИВШИМСЯ РАЗВИТИЕМ ИНСУЛЬТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Т.С. Кадыров, М.М. Мамытов, Э.М. Мамытова, Э.С. Майназарова, Э.А. Алмасбекова, Д.А. О

Аннотация. Целью настоящей работы является определение предикторов инсульт-ассоциированной пневмонии и характера системного цитокинового ответа у пациентов с острым инсультом. Материалом данного исследования явились 132 пациента с подтвержденным церебральным инсультом. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1) основная группа: пациенты с церебральным инсультом + инсульт-ассоциированная пневмония (n = 51) и 2) контрольная группа: пациенты с церебральным инсультом без инсульт-ассоциированной пневмонии (n = 81). Согласно полученным данным множественного логистического анализа, уровень систолического давления, наличие дисфагии, низкие баллы шкалы Глазго, возраст, а также уровень международного нормализованного отношения при поступлении являются независимыми факторами, связанными с развитием инсульт-ассоциированной пневмонии. На фоне развития инсульт-ассоциированной пневмонии повышение противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 ($p < 0,001$) наблюдается вместе с повышением провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($p < 0,001$). В итоге было установлено, что повышенный риск пневмонии у пациентов с острым инсультом можно достаточно точно предсказать с помощью небольшого набора клинических факторов риска. Цитокиновый ответ свидетельствует о возможных признаках гипервоспалительной реакции и массивных органных повреждений в мозге инсультных пациентов с легочной инфекцией.

Ключевые слова: церебральный инсульт; инсульт-ассоциированная пневмония; предикторы; системный цитокиновый ответ.

ИНСУЛЬТТАН КЕЛИП ЧЫККАН ПНЕВМОНИЯ МЕНЕН ТАТААЛДАШКАН МЭЭ ИНСУЛЬТУ БАР БЕЙТАПТАРДА ЦИТОКИНДЕРДИН СИСТЕМАЛЫК РЕАКЦИЯСЫ

Т.С. Кадыров, М.М. Мамытов, Э.М. Мамытова, Э.С. Майназарова, Э.А. Алмасбекова, Д.А. О

Аннотация. Бул изилдөөнүн максаты – курч инсульт менен ооруган бейтаптардын инсульт-ассоциацияланган пневмониянын өнүгүүсүнүн предикторлорун жана системалуу цитокиндик жооптун мүнөзүн аныктоо. Изилдөөгө церебралдык инсульт диагнозу тастыкталган 132 бейтап тартылып, алар 2 топко бөлүнгөн: 1) негизги топ: церебралдык инсульт + инсульт-ассоциацияланган пневмониясы бар бейтаптар (n = 51) жана 2) контролдук топ: церебралдык инсульт менен бейтаптар, бирок инсульт-ассоциацияланган пневмониясы жок бейтаптар (n = 81). Алынган маалыматтарга ылайык, көп факторлуу логистикалык анализ систоликалык кан басымдын деңгээли, дисфагиянын болушу, Глазго шкаласы боюнча төмөнкү балл, жаш курак, ошондой эле ооруканага түшкөндөгү ЭАНКнын (эл аралык нормалдаштырылган катыш) деңгээли инсульт-ассоциацияланган пневмониянын өнүгүшү менен байланышкан көз карандысыз факторлор экенин аныктады. Инсульт-ассоциацияланган пневмониянын өнүгүүсүндө сезгенүүгө каршы цитокиндердин (ИЛ-4 жана ИЛ-10) ($p < 0,001$) жогорулашы, сезгенүүгө өбөлгө түзүүчү цитокиндердин (ИЛ-1 β и ИЛ-6) ($p < 0,001$) өсүшү менен бирге байкалат. Жыйынтыгында, курч инсульттан жабыркаган бейтаптарда пневмониянын жогорку коркунучун клиникалык тобокелдик факторлорунун аз гана топтомунун жардамы менен так аныктоого болору аныкталган. Ал эми пневмония менен ооруган бейтаптардын цитокиндик жооп гиперсезгенүү реакциясынын ыктымалдуу белгилеринен жана мээдеги массалык органикалык жабыркоолордон кабар берет.

Түйүндүү сөздөр: церебралдык инсульт; инсульт менен коштолгон пневмония; предикторлор; системалык цитокиндик реакция.

SYSTEMIC CYTOKINE RESPONSE IN PATIENTS WITH CEREBRAL STROKE COMPLICATED BY THE DEVELOPMENT OF STROKE-ASSOCIATED PNEUMONIA

T.S. Kadyrov, M.M. Mamytov, E.M. Mamytova, E.S. Mainazarova, E.A. Almasbekova, D.A. O

Abstract. The aim of this work is to determine the predictors of stroke associated pneumonia and the nature of the systemic cytokine response in patients with acute stroke. The materials of this study included 132 patients with confirmed cerebral stroke, who were divided into 2 groups: 1) the main group: a patient with cerebral stroke + stroke associated pneumonia (n=51) and 2) the control group: a patient with cerebral stroke without stroke associated pneumonia (n=81). According to the data obtained, multiple logistic analysis revealed that the level of systolic pressure, the presence of dysphagia, low Glasgow scale scores, age, as well as the level of INR upon admission are independent factors associated with the development of stroke associated pneumonia. And against the background of the development of stroke associated pneumonia, an increase in antiinflammatory cytokines IL-4 and IL-10 ($p < 0,001$) is observed along with an increase in other proinflammatory cytokines, such as IL-1 β and IL-6 ($p < 0,001$). As a result, it was found that the increased risk of pneumonia in patients with acute stroke can be accurately predicted using a small set of clinical risk factors. A cytokine response indicates possible signs of a hyperinflammatory reaction and massive organ damage in the brain in group of stroke associated pneumonia.

Keywords: stroke; stroke-associated pneumonia; predictors; systemic cytokine response.

Введение. После церебрального инсульта (ЦИ) поврежденные нейроны и глиальные клетки высвобождают различные молекулярные паттерны, связанные с повреждением, которые активируют врожденную иммунную систему и запускают как локальные, так и системные воспалительные реакции. В этом контексте воспаление играет двойную роль: оно служит защитной реакцией на повреждение, но также обладает потенциалом вызывать вторичное повреждение из-за чрезмерной активации.

Среди наиболее важных причин наступления неблагоприятного исхода после ЦИ следует отметить одно их первых мест занимают инфекционные осложнения [1]. Среди широкого спектра воспалительных заболеваний, развивающихся в остром периоде ЦИ, бронхолегочные инфекции являются наиболее частыми, особенно у пациентов, госпитализированных в изначально более тяжелом состоянии, с ранним угнетением сознания, нарушениями дыхания и глотания [2].

В настоящее время такого рода пневмонию, возникшую у пациента с острым инсультом на протяжении первых 7 суток от момента развития церебрального инсульта, предложено рассматривать как инсульт-ассоциированную пневмонию (ИАП) [3]. Авторами предложено выделять подтвержденную ИАП – при подтверждении клинических критериев характерной рентгенологической картиной и вероятную ИАП, при которой клиническая картина не подтверждается результатами даже повторных рентгенологических исследований.

Следует отметить, что бронхолегочные осложнения у пациентов с ЦИ не могут быть объяснены исключительно аспирацией или нарушением легочной вентиляции. На сегодняшний день важная роль в развитии пневмонии отводится нарушениям иммунитета (непосредственно связанным с поражением вещества головного мозга), системной и локальной воспалительной реакции организма на возникновение очага некроза/гематомы (в том числе реакции нейровоспаления) [4].

Изучение воспалительных биомаркеров в исследовании церебрального инсульта имеет большое значение. Во-первых, эти биомаркеры могут служить инструментами ранней диагностики, облегчая выявление пациентов высокого риска и позволяя своевременно вмешаться. Во-вторых, их можно использовать для оценки тяжести заболевания и прогнозирования исхода, тем самым определяя персонализированные стратегии лечения. Кроме того, некоторые биомаркеры могут служить терапевтическими мишенями, направляя разработку новых подходов к лечению.

К таким биомаркерам, связанным с воспалением, исследователи относят множество

потенциальных молекул-кандидатов, включая цитокины, хемокины и белки острой фазы.

Как уже было ранее сказано, в ответ на повреждение мозга в результате инсульта высвобождаются цитокины, продуцируемые воспалительными клетками [5]. Роль каждого конкретного цитокина в воспалительном ответе при ЦИ до сих пор является предметом продолжающихся исследований. В целом, интерлейкин (ИЛ)-1β и интерлейкин (ИЛ)-6 считаются важными провоспалительными белками, а ИЛ-4 и ИЛ-10 считаются наиболее важными цитокинами с противовоспалительными свойствами [6].

Инфильтрация воспалительных клеток и высвобождение цитокинов не только усугубляют локальное повреждение, но также могут нарушать функцию дистальных областей мозга, приводя к более распространенной дисфункции нейронной сети. Поэтому всестороннее понимание динамических изменений воспалительных реакций во время церебрального инсульта, а также их взаимодействия с другими патофизиологическими процессами, имеет решающее значение для разработки новых стратегий лечения и улучшения результатов лечения пациентов.

Роль отдельных факторов в развитии ИАП изучена и описана еще не до конца так же, как и взаимосвязь между различными цитокинами при инсульт-ассоциированной пневмонии, последняя, как известно, относится к внутрибольничной пневмонии.

Цель исследования – определить предикторы ИАП и системный цитокиновый ответ у пациентов с острым инсультом.

Материалы и методы.

Пациенты и дизайн исследования. С 1 января 2024 года по 31 декабря 2025 года в это исследование были включены 132 пациента с подтвержденным церебральным инсультом. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1) основная группа: пациент с ЦИ + ИАП (n = 51) и 2) контрольная группа: пациент с ЦИ без ИАП (n = 81), поступившие в отделение ангионеврологии МКБ № 2 г. Бишкека (Кыргызская Республика).

Дизайн исследования – проспективное, одноцентровое, когортное исследование. При включении в исследование регистрировались клинические, нейровизуализационные, инструментальные и лабораторные параметры, а также записи узких специалистов.

Первоначальная тяжесть инсульта оценивалась сертифицированным неврологом с использованием шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS) [7]. Дисфагия оценивалась с помощью теста на глотание воды (WST) [8]. Если результат оценки теста на глотание воды был > 2, этот результат принимался как дисфагия.

Состояние неврологических функций перед выпиской оценивалось с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) [9]. У каждого пациента в течение первых 24-х часов после поступления брали венозную кровь натощак для проведения рутинных лабораторных измерений, включая уровень глюкозы натощак, печеночных ферментов в сыворотке, общего холестерина, креатинина сыворотки, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс и международного нормализованного отношения (МНО), С-реактивный белок и т. д.

При поступлении сертифицированный невролог всесторонне определял наличие у пациента предынсультных инфекций по результатам анализов крови в отделении, а также наличие симптомов респираторной инфекции (например, кашля, мокроты, одышки, лихорадки и т. д.) до появления симптомов инсульта. Из исследования также исключались пациенты с установленными иммунодефицитами (известный врожденный или приобретенный иммунодефицит, химиотерапия в течение последних 6 недель, применение кортикостероидов в течение последних 6 недель (эквивалент преднизолона > 20 мг/день в течение > 3 дней), иммуносупрессивные препараты в течение последних 6 недель, гематологическими злокачественными новообразованиями или недавней госпитализацией (< 30 дней).

У пациентов без предынсультных инфекций сертифицированный невролог отвечал за подробную регистрацию демографических и клинических данных, включая возраст, пол, время появления симптомов инсульта, статус вредных привычек, прием лекарств, анамнез заболеваний (например, гипертония, сахарный диабет,

мерцательная аритмия или коронарная болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, гиперлипидемия), а также оценку состояния пациента, связанного с инсультом.

Пневмония определялась как новый инфильтрат на рентгенограмме грудной клетки в сочетании как минимум с двумя из следующих критериев: кашель, выделение мокроты, температура > 38° С или < 35° С, аускультативные данные, соответствующие пневмонии, С-реактивный белок (СРБ) > 15 мг/л или лейкоцитоз, или лейкопения (количество лейкоцитов > 10 клеток × 10^9/ л, или < 4 клеток × 10^9/л, соответственно, или > 10 % палочкоядерный сдвиг в общем анализе крови [10].

Проводился забор крови и хранение образцов сыворотки для определения профилей цитокинов с помощью иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов, производства фирмы «Вектор Бест» (г. Новосибирск) по прилагаемым инструкциям, результаты выражали в пг/мл. Системные циркулирующие концентрации ИЛ-1 (ИЛ-1β), ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, измерялись в день поступления.

От всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом Национального института общественного здоровья при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики в июне 2026 г.

Исследование проведено в соответствии с Этическими принципами медицинских исследований с участием человека (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, 1964–2013 гг.).

Статистический анализ. Изучали анамнез пациентов, данные объективных осмотров и клинических обследований, результаты лабораторно-инструментальных исследований. Все данные кодировали, заносили в базу данных и производили обработку с помощью программы SPSS версии 27 (IBM, США).

Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD) при нормальном распределении, либо в виде медианы и межквартильного размаха – Me [25 %; 75 %] (или IQR) при распределении, отличном от нормального. Качественные (категориальные) переменные представлены в виде абсолютных частот и процентов. Для сравнения двух независимых выборок использовали непарный t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или критерий Манна – Уитни (при ненормальном распределении). Для анализа категориальных данных применяли критерий хи-квадрат (X^2) Пирсона или точный критерий Фишера.

Статистическую значимость оценивали при значении p менее 0,05 и 95%-м доверительном интервале (ДИ).

Для построения прогностической модели с определением независимых факторов развития инсульт-ассоциированой пневмонии проводился множественный логистический анализ с использованием ступенчатого обратного подхода. Далее была построена кривая AUC.

В качестве возможных предикторных переменных рассматривали возраст, пол, длительность течения заболевания, основной и сопутствующие диагнозы, наличие клинических симптомов пневмонии, применение и длительность ИВЛ, лабораторные показатели.

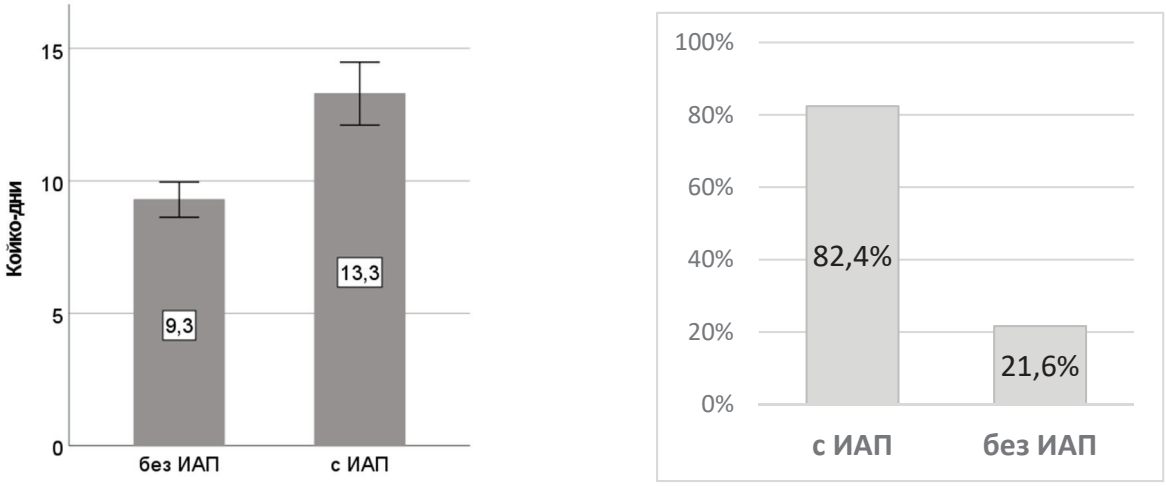
Результаты исследования. Все пациенты, включенные в наше исследование, были госпитализированы в течение 72-х часов с момента начала инсульта. Доля пациентов, поступивших в отделение в течение 24-х часов с момента начала инсульта, составила 80,65 %, а больные с предынсультной легочной и другой инфекцией были исключены из исследования.

Основные демографические показатели представлены в таблице 1. Пациенты с ИАП были статистически значимо старше в сравнении с пациентами без ИАП (69,8 ± 10,7 против 65,6 ± 9,6; p = 0,04). При этом отсутствовали значимые различия между группами по значению индекса массы тела (ИМТ), частоте мужского пола и кыргызской национальности.

На рисунке 1 представлена сравнительная продолжительность пребывания и частота необходимости в кислородотерапии. Пациенты с ИАП (основная группа) дольше находились в стационаре (13,3 ± 4,2 против 9,3 ± 2,4 дня, p < 0,001) и чаще нуждались в кислородотерапии (82,4 % против 21,6 %; p < 0,001).

Таблица 1 – Сравнение демографических факторов между обеими группами

Показатели	ИАП	Без ИАП	P
Возраст	69,8 ± 10,7	65,6 ± 9,6	0,04
ИМТ	26,6 ± 5,0	26,2 ± 3,4	0,69
Мужской пол	26 (51 %)	26 (51 %)	1,0
Кыргызы	35 (68,6 %)	37 (72,5 %)	0,67



а б

Рисунок 1 – Длительность госпитализации (А)
и частота кислородной поддержки (Б) в обеих группах

Все показатели витальных функций статистически различались при сравнении групп (таблица 2). Так, АД систолическое в группе ИАП было выше, чем у пациентов в группе без ИАП (162 ± 36 против 148 ± 30 мм рт. ст.; p = 0,028) и превышало нормальные значения, чего нельзя сказать об АД диастолическом, ЧСС, ЧД, которые хоть и были выше в группе ИАП, но сохранялись на верхней границе нормы у пациентов группы ИАП. Обращает на себя внимание, что сатурация в группе ИАП была ближе к критическим значениям (91,7 ± 4,9 против 95,5 ± 2,9 %; p < 0,001), а температура была повышенной, хотя и сохранялась в пределах субфебрильных значений (37,8 ± 0,9 против 36,4 ± 0,23 °C; p < 0,001).

В таблице 3 представлены сравнительные данные по факторам риска и коморбидным состояниям. У пациентов в основной группе чаще отмечалось курение и злоупотребление алкоголем. Также выявлена большая частота КБС и ХОБЛ у пациентов с ИАП (основная группа). При этом отсутствовали значимые различия по таким заболеваниям, как сахарный диабет и мерцательная аритмия.

Из гематологических показателей (таблица 4), исходно при поступлении отмечались более высокие уровни лейкоцитов в основной группе по сравнению с пациентами в контрольной группе (10,98 ± 5,14 против 8,54 ± 3,51; p = 0,006). При этом уровни лимфоцитов и тромбоцитов, напротив, были статистически ниже, чем в контрольной группе (13,53 ± 6,99 против 20,85 ± 9,98; p < 0,001 и 224 ± 60 против 269 ± 92; p = 0,005, соответственно). Из биохимических анализов отсутствовали значимые различия между группами.

В таблице 5 представлены результаты сравнения шкал неврологической оценки, а также частоты ишемического инсульта и ряда неврологических симптомов. Выявлены значимые

Таблица 2 – Сравнение объективных показателей при поступлении между обеими группами

Показатели	ИАП	Без ИАП	Р
Систолич. АД, мм рт. ст.	162 ± 36	148 ± 30	0,028
Диастолич. АД, мм рт. ст.	93 ± 13	86 ±15	0,01
ЧСС, в мин	87,2 ± 17,1	77,0 ± 10,8	< 0,001
ЧД, в мин	18,8 ± 1,9	18,2 ± 0,7	0,022
SpO_2, %	91,7 ± 4,9	95,5 ± 2,9	< 0,001
Температура, °С	37,8 ± 0,9	36,4 ± 0,23	< 0,001

Таблица 3 – Сравнение факторов риска и коморбидных состояний

Показатели	ИАП, %	Без ИАП, %	p
Курение	37,3	2,0	< 0,001
Алког. зависимость	7,8	0	0,044
Сах. диабет	15,7	25,5	0,225
КБС	56,9	23,5	< 0,001
ХОБЛ	23,5	3,9	0,004
Мерцат. аритмия	13,7	7,8	0,343

Таблица 4 – Сравнение гематологических
и биохимических показателей между обеими группами

Показатели	ИАП	Без ИАП	p
Гемоглобин	134,4 ± 21,6	139,8 ± 21,9	0,215
Лейкоциты	10,98 ± 5,14	8,54 ±3,51	0,006
Лимфоциты	13,53 ± 6,99	20,85 ±9,98	< 0,001
Тромбоциты	224 ± 60	269 ± 92	0,005
СОЭ	22,08 ± 15,50	17,53 ± 10,60	0,089
Глюкоза	6,55 ± 2,51	6,89 ± 2,41	0,495
Креатинин	94,4 ± 38,1	111,1 ± 47,8	0,07
Общий билирубин	17,1 ± 12,1	15,0 ± 8,9	0,395
МНО	1,09 ± 0,15	1,03 ± 0,10	0,03

Таблица 5 – Сравнение неврологических показателей и шкал между обеими группами

Показатели	ИАП	Без ИАП	p
Шкала Глазго	10,04 ± 2,27	14,12 ± 1,69	< 0,001
Шкала НИХС	17,61 ± 7,14	6,71 ± 6,40	< 0,001
Шкала Рэнкин	3,96 ± 0,75	2,12 ± 1,07	< 0,001
Ишемич.инсульт	74,5 %	88,2 %	0,076
Рвота	15,7 %	9,8 %	0,378
Потеря сознания	60,8 %	9,8 %	< 0,001
Ригидность затыл.мышц	37,3 %	7,8 %	< 0,001
Дисфагия	86,3 %	7,8 %	< 0,001

различия во всех трех шкалах, показывающие более тяжелое исходное состояние пациентов в основной группе. Также отмечалась значимо более высокая частота потери сознания, ригидности затылочных мышц и дисфагии в основной группе по сравнению с контрольной группой. Однако отсутствовали различия в частоте ишемического инсульта.

Исслевание системного цитокинового ответа в сыворотке крови исследуемых показал изменение со стороны как провоспалительного (IL-1β, IL-6), так и противовоспалительного (IL-4, IL-10) профиля.

Согласно инструкции оценки результатов тест-системы производства фирмы «Вектор Бест» (г. Новосибирск), для цитокинов были определены референсные значения для: ИЛ-1β – 0-11 пг/мл, ИЛ-4 – 0-4 пг/мл, ИЛ-6 – 0-10 пг/мл, ИЛ-10 – 0-31 пг/мл.

Отмечены достоверные различия между группами исследования по уровню интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) ($p < 0,001$) (таблица 6, рисунок 2).

Как показывают таблица 6 и рисунок 2, цифровые значения ИЛ-1 β в сыворотке крови у пациентов с церебральным инсультом и с нозокомиальной ИАП был выше, чем в группе пациентов с инсультом без ИАП в 4 раза в день поступления (27,25 (24,1–29,5 пг/мл). Касательно пациентов, перенесших церебральный инсульт, у которых не развилась ИАП, то медиана значений составила 6,7 (5,2–8,2) пг/мл, что при

Таблица 6 – Показатели интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в остром периоде церебрального инсульта в зависимости от наличия у больных инсульт-ассоциированной нозокомиальной пневмонии

Показатель	Группа	n	Медиана (Me) (25%; 75%)	P
Уровень ИЛ-1β (пг/мл)	Основная – больные с ЦИ + ИАП	20	27,25 (24,1;29,5)	0,001
	Контрольная – больные с ЦИ без ИАП	29	6,7 (5,2;8,2)	
	Примечание. Me – результаты представлены в виде медианы (межквартильный размах, для непрерывных переменных.			

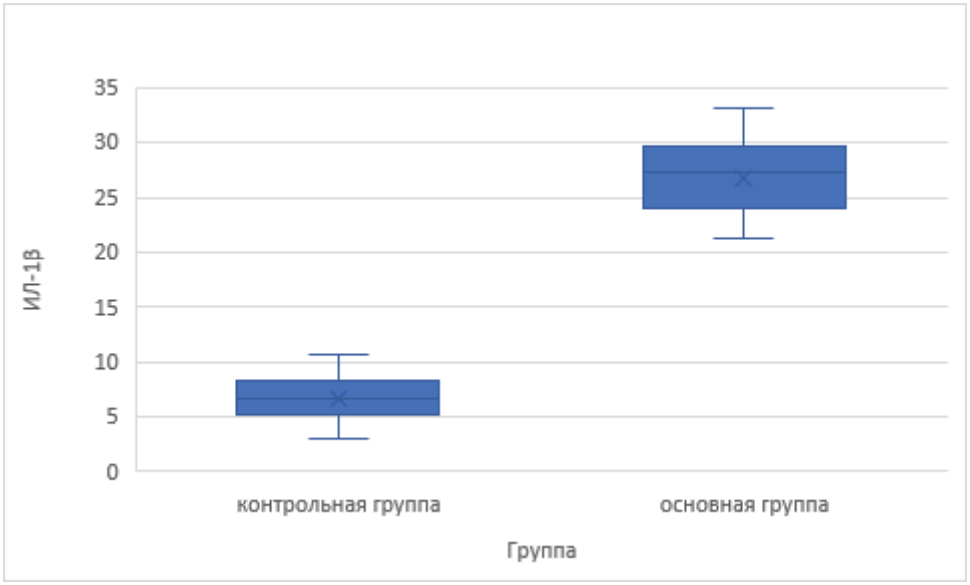


Рисунок 2 – Показатели интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в остром периоде церебрального инсульта в зависимости от наличия у больных инсульт-ассоциированной нозокомиальной пневмонии

сравнении с референсными значениями указывает на нормальный диапазон.

Изучение реакции цитокинов противовоспалительного профиля при развитии инсульт-ассоциированной пневмонии также свидетельствует о подъеме уровня ИЛ-4 в крови относительно больных без пневмонии Отмечены достоверные различия между группами исследования по уровню интерлейкина-4 (ИЛ-4) ($p < 0,001$) (см. таблицу 6 и рисунок 2).

Как показывают таблица 7 и рисунок 3 развитие воспалительных изменений в легочной ткани приводило к многократному повышению уровня ИЛ-4 в сыворотке крови у пациентов с церебральным инсультом и с нозокомиальной ИАП, который повышался в 8,8 раза в основной группе и медиана значений составила 19,3 (18,25–20,05) пг/мл, тогда как группе пациентов с инсультом без ИАП подобная тенденция не сохранялась, в этой группе медиана в день поступления была не выше референсной нормы и составила 2,2 (1,4–3,0) пг/мл.

Мониторинг содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови больных с церебральным инсультом показал, что его содержание в крови в день поступления пациентов в течение первых 72-х часов с момента развития сосудистого события значительно возрастал сравнительно группы пациентов без ИАП ($p < 0,001$) (таблица 8 и рисунок 4).

Таблица 7 – Показатели интерлейкина-4 (ИЛ-4) в остром периоде церебрального инсульта в зависимости от наличия у больных инсульт-ассоциированной нозокомиальной пневмонии

Показатель	Группа	n	Медиана (Me) (25 %; 75 %)	P
Уровень ИЛ-4 (пг/мл)	Основная – больные с ЦИ + ИАП	20	19,3 (18,25; 20,05)	0,001
	Контрольная – больные с ЦИ без ИАП	29	2,2 (1,4;3,0)	
	Примечание. Me – результаты представлены в виде медианы (межквартильный размах, для непрерывных переменных.			

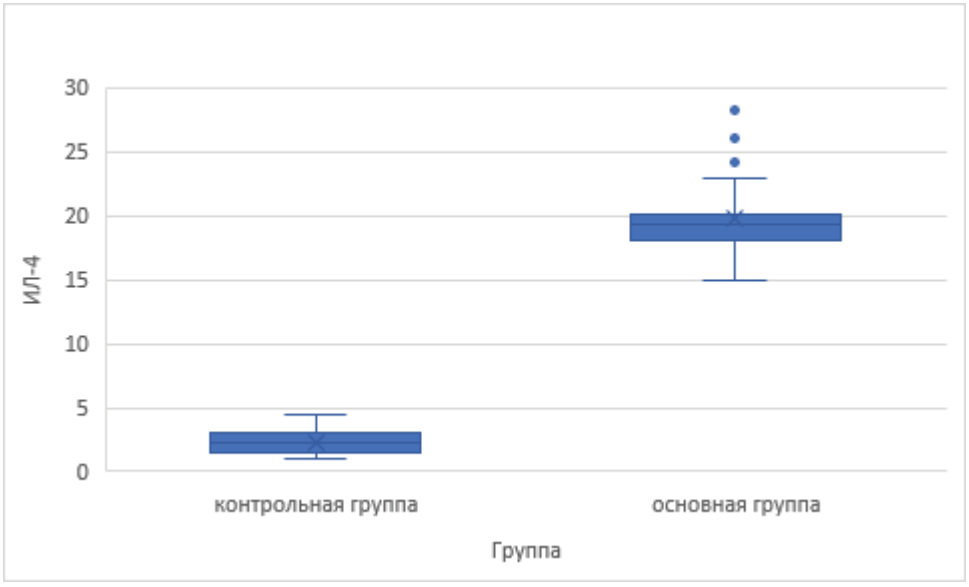


Рисунок 3 – Показатели интерлейкина-4 (ИЛ-4) в остром периоде церебрального инсульта в зависимости от наличия у больных инсульт-ассоциированной нозокомиальной пневмонии

Таблица 8 – Показатели интерлейкина-6 (ИЛ-6)
в остром периоде церебрального инсульта в зависимости
от наличия у больных инсульт-ассоциированной нозокомиальной пневмонии

Показатель	Группа	n	Медиана (Me) (25 %; 75 %)	P
Уровень ИЛ-6 (пг/мл)	Основная – больные с ЦИ + ИАП	20	36,0 (32,0; 39,6)	0,001
	Контрольная – больные с ЦИ без ИАП	29	6,6 (5,5; 8,0)	
	Примечание. Me – результаты представлены в виде медианы (межквартильный размах, для непрерывных переменных			

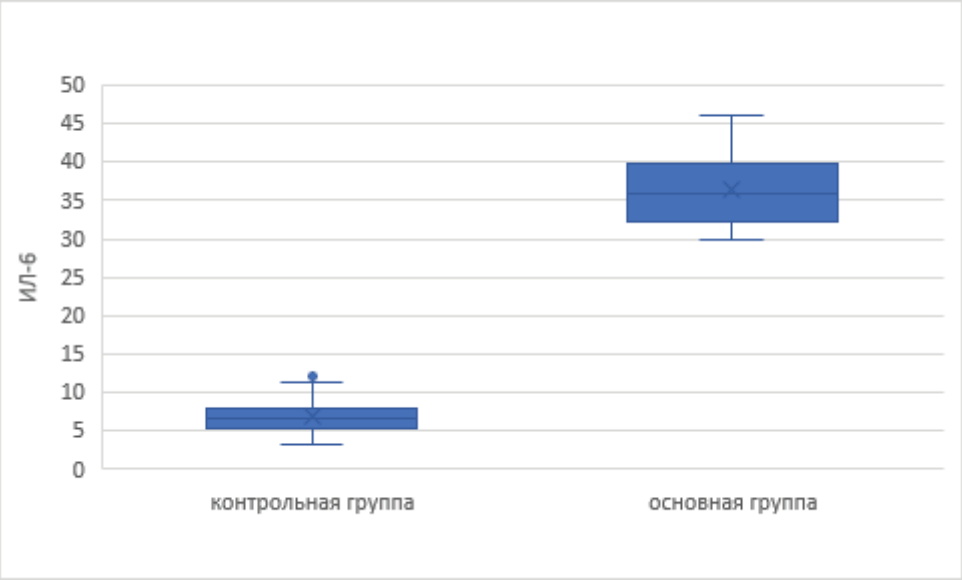


Рисунок 4 – Показатели интерлейкина-6 (ИЛ-6) в остром периоде церебрального инсульта
в зависимости от наличия у больных инсульт-ассоциированной нозокомиальной пневмонии

Как показывают таблица 8 и рисунок 4, развитие инфекционного процесса в дыхытельной системе способствовало “скачку” уровня ИЛ-6 в сыворотке инсультных больных, который выражался в 5–6-кратном увеличении значений этого цитокина в основной группе сравнительно уровня группы контроля 36,0 (32,0–39,6) пг/мл; $p < 0,001$. В группе пациентов с инсультом без ИАП подобная тенденция в отношении ИЛ-6 не прослеживалась, в этой группе медиана в день поступления была не выше референсной нормы и составила 2,2 (1,4–3,0) пг/мл.

Что касается содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в острый период церебрального инсульта, то у пациентов с развившейся ИАП уровень ИЛ-10 в крови в первые дня начала заболевания (инсульта) достоверно превышал уровень цитокина в группе сравнения в 3 раза – 48,4 (42,6; 52,6) пг/мл ($p < 0,001$) (таблица 9, рисунок 5).

Обсуждение

Каскад воспалительных реакций и механизмы нейровоспаления хорошо продемонстрированы на примере ишемического инсульта. Так, после начала острого ишемического инсульта ишемизированные нервные клетки могут активировать иммунную систему человека, стимулируя секрецию воспалительных цитокинов,

Таблица 9 – Показатели интерлейкина-10 (ИЛ-10)
в остром периоде церебрального инсульта в зависимости от наличия
у больных инсульт-ассоциированной нозокомиальной пневмонии

Показатель	Группа	n	Медиана (Me) (25 %; 75 %)			P
Уровень ИЛ-10 (пг/мл)	Основная – больные с ЦИ + ИАП	20	48,4	(42,6;	52,6)	0,001
	Контрольная – больные с ЦИ без ИАП	29	16,0	(12,4;	18,2)	
	Примечание. Me – результаты представлены в виде медианы (межквартильный размах, для непрерывных переменных					

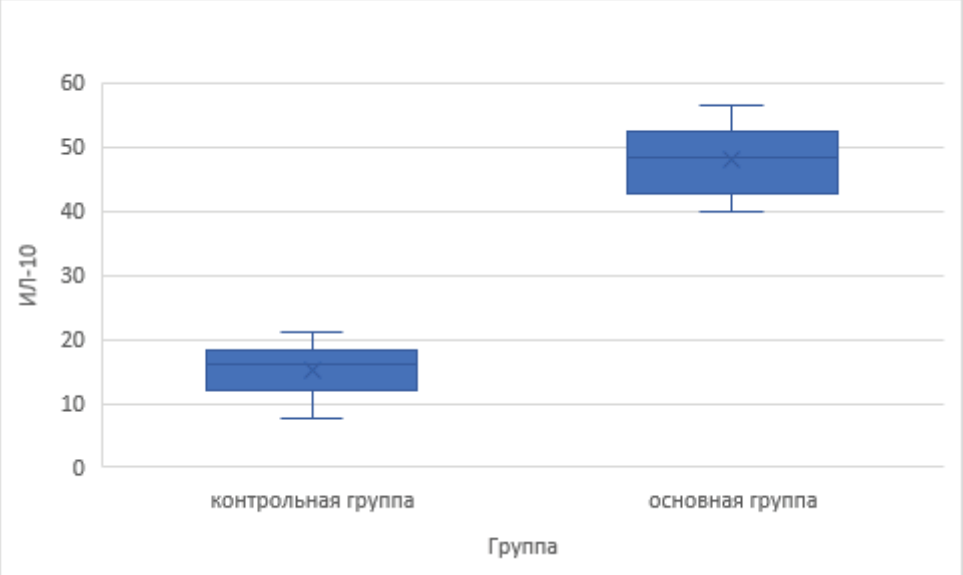


Рисунок 5 – Показатели интерлейкина-10 (ИЛ-10) в остром периоде церебрального инсульта
в зависимости от наличия у больных инсульт-ассоциированной нозокомиальной пневмонии

хемокинов и других нейротоксических веществ, что приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера и запускает цепочку воспалительных каскадных реакций [11].

В то же время иммунокомпетентные клетки проникают в паренхиму мозга через эндотелиальные клетки сосудов, такие как полиморфноядерные нейтрофилы и лимфоциты, что приводит к дальнейшему вторичному повреждению нервных клеток и усугубляет дефицит нервной функции. Для смягчения вышеуказанного повреждения организм чрезмерно активирует симпатическую нервную систему, парасимпатическую нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, что приводит к постинсультной иммуносупрессии [12].

В результате нейтрофилы стимулируются и демаргинируются, а лимфоциты трансформируются из провоспалительного типа в противовоспалительный. Весь этот процесс может повысить восприимчивость к инфекциям, таким как острая постинсультная пневмония [13].

Пневмония является распространенным видом инфекции после инсульта и значительно влияет на восстановление неврологической функции [14].

Характер системного цитокинового ответа после церебральных инсультов зависит от фазы самого инсульта.

Так, в острой фазе инсульта (от первых часов до 72 часов после начала заболевания) уровень маркеров воспаления начинает повышаться в течение шести-двенадцати часов после ишемических или геморрагических событий, достигая пика через 24–48 часов. Механистические исследования показывают, что это повышение в основном обусловлено повреждением мозговой ткани, которое активирует микроглию и астроциты, приводя к высвобождению провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, и, следовательно, стимулируя их синтез.

В подострой фазе (от трех до семи дней) стойкое повреждение головного мозга, например, вторичные инфекции или усугубление отека головного мозга, может привести к устойчивому повышению провоспалительных и противовоспалительных цитокинов; напротив, при отсутствии осложнений концентрация их обычно снижается.

В хронической фазе (от недель до месяцев) уровень провоспалительных маркеров постепенно возвращается к нормальным значениям, хотя хронические воспалительные состояния, такие как атеросклероз или продолжающиеся инфекции, могут поддерживать или незначительно повышать их уровень [15].

Как уже было сказано ранее, все пациенты, включенные в наше исследование, были госпитализированы в течение 72-х часов с момента начала заболевания. Доля пациентов, поступивших в отделение в течение 24 часов с момента начала инсульта, составила 80,65 %, а больные с предынсультной легочной и другой инфекцией были исключены из исследования.

Показатель витальных функций как повышенное АД показал свою предикативную значимость в отношении повышенного риска развития ИАП. Другие исследователи также указывали на связь развития ИАП с повышенным АД, но это связь по большей части касалась тяжелой гипертонии (АД выше 200/120 мм рт. ст.), тогда как в нашем исследовании средние значения АД не доходили до 170 и 100 мм рт. ст. [16].

Средние значения сатурации близки к критическим цифрам у пациентов с ИАП, что, по нашему мнению, является отражением тяжести неврологического дефицита и уровня нарушения сознания.

Все три шкалы оценки неврологического дефицита (Глазго, NIHHS и Рэнкина) статистически различались между группами, тем не менее именно шкала Глазго определена как независимый предиктор ИАП.

В нашем исследовании лихорадка у пациентов с ИАП сопровождалась лейкоцитозом и лимфопенией в первые дни поступления. Китайские коллеги в своем ретроспективном исследовании ИАП выделяют нейтрофильно-лимфоцитарное отношение как независимый фактор риска обнаруживают его связь с повышенным риском острого апноэ-синдрома [17].

По нашему мнению, более выраженный неврологический дефицит, дисфагия, необходимость в применении кислородотерапии могут быть благоприятным фоном для аспирации, что в сочетании с иммунодепрессией, вызванной инсультом, через сложные гуморальные и нервные пути, которые включают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось вносят свой вклад в развитие ИАП.

Помимо дисфагии, в нашем исследовании другим независимыми предикторами были возраст, а также МНО. Другие исследования также указывали на четкую связь возраста и дисфагии с риском развития ИАП [18].

Ряд исследований указывают, что ишемический инсульт и мерцательная аритмия также являются факторами риска для развития ИАП [19]; однако в нашем исследовании такая взаимосвязь не выявлена. Это можно объяснить меньшим количеством наблюдений в нашем случае.

Может показаться неожиданным выявление уровня МНО как значимого предиктора развития ИАП. Одним из возможных объяснений этой взаимосвязи может быть то, что активация коагуляции при ишемическом инсульте приводит к расходу факторов свертывания и как следствие к повышению МНО [20]. В одной из недавних публикаций также выявлена взаимосвязь уровня МНО с вероятностью развития ИАП [21], в которой авторы предполагают, что взаимодействие

между системой свертывания крови и провоспалительными факторами приводит к повышению МНО.

Как указывают исследователи повышенные концентрации цитокинов в сыворотке крови коррелируют с тяжестью церебрального инсульта, увеличением размера инфаркта и неблагоприятными прогностическими исходами [18].

Иммунный дисбаланс является ранним проявлением и центральным механизмом иммунной дисфункции при присоединении бактериальной инфекции. Он включает в себя дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными реакциями и нарушение регуляции уровней цитокинов [22].

Различия в уровнях цитокинов в зависимости от подтипа инсульта могут служить важными биомаркерами для клинической дифференциальной диагностики.

Например, у пациентов с ишемическим инсультом, сопровождающимся обширными инфарктами, такими как окклюзии крупных сосудов, наблюдаются значительно более высокие их уровни, чем у пациентов с лакунарными инфарктами, что указывает на поражение мелких сосудов. При тромботических инсультах у пациентов с атеротромботическим инсультом часто отмечается повышенный их уровень, отражающий системное воспаление, связанное с нестабильными атеросклеротическими бляшками [23].

При геморрагических инсультах, в частности при внутримозговом кровоизлиянии, вокруг гематомы возникает выраженная воспалительная реакция, и уровни цитокинов могут достигать пика быстрее (в течение 24-х часов) и быть выше, чем при ишемических инсультах. Уровни цитокинов также положительно коррелируют с расширением гематомы и степенью окружающего отека [24].

В нашем исследовании мы обнаружили, что секреция как провоспалительных, так и противовлспалительных цитокинов была выше в группе пациентов с пневмонией, чем в группе без пневмонии.

Мы предполагаем, что ключевую роль играет взаимодействие между системой свертывания крови и воспалительной реакцией. На это указывают повышенные уровни МНО, которые были обнаружены у пациентов группы ЦИ + ИАП. Повышение МНО может указывать на системное воспалительное повреждение эндотелия, вызванное цитокинами. Воспалительный ответ нарушает микроциркуляцию в альвеолах, делая легочную ткань более уязвимой для бактериальной инвазии еще до развития аспирации [25].

Как известно, инсульт значительно стимулирует симпатическую активацию [26]. Более того, в многочисленных экспериментальных исследованиях сообщалось, что симпатический путь является связующим звеном между нервной и иммунной системами [27]. Многочисленные клинические исследования даже показали, что у пациентов с инсультом с высоким уровнем медиатора симпатической нервной системы – норадреналина повышен риск развития ИАП [28]. В этом исследовании мы наблюдали, что активация симпатического пути способствует противовоспалительному действию в моноцитах, что влечет за собой повышение некоторых провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-4 и ИЛ-10. Неожиданно то, что активация симпатического пути должны была подавлять высвобождение ИЛ-1 β и ИЛ-6 у исследуемых пациентов, но это противоречит результатам нашего анализа, показавшего повышенный уровень периферического ИЛ-1β и ИЛ-6 у пациентов с ИАП. Эти результаты предполагают, что активация симпатического пути частично объясняет специфическое изменение периферических иммунологических показателей, наблюдаемое у пациентов с ИАП.

Ряд исследований указывают на то, что уровни IL-6, IL-10 значимо возрастают у пациентов с тяжелым течением нозокомиальной ИАП. Кроме того, было показано, концентрация как IL-6, так и IL-10 была выше среди больных, у которых пневмония была вызвана типичными бактериальными патогенами [29, 30].

Как ИЛ-4, так и ИЛ-10 обладают иммунносупрессорным действием, снижая продукцию провоспалительных цитокинов. Повышение ИЛ-10 в первые сутки госпитализации, как показывают исследования, является маркером благоприятного исхода у пациентов с церебральным

инсультом. Данный показатель ингибирует воспалительную реакцию, уменьшая повреждение эндотелиальных клеток не только сосудов головного мозга, но и сосудов легких, тем самым играя защитную роль в прогрессировании инсульта и пневмонии.

Однако в нашем исследовании на фоне развития ИАП повышение ИЛ-4 и ИЛ-10 ($p < 0,001$) наблюдается вместе с повышением других провоспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($p < 0,001$), что является возможно признаком гипервоспалительной реакции и органных повреждений в мозге у пациентов основной группы.

В этом свете, принимая во внимание то, что у инсультных пациентов с присоединением легочной инфекции был повышен уровень в крови как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, это может указывать на более тяжелый прогноз и высокую вероятность развития неблагоприятного исхода на госпитальном этапе.

Заключение

Повышенный риск пневмонии у пациентов с острым инсультом можно достаточно точно предсказать с помощью небольшого набора клинических факторов риска. Мужской пол, пожилой возраст, рвота, низкий балл по шкале комы Глазго, дисфагия, длительное пребывание в больнице и оксигенотерапия были факторами риска, повышающими риск постинсультной пневмонии.

Мы предполагаем, что ключевую роль в развитии пневмонии после инсульта играет взаимодействие между системой свертывания крови и воспалительной реакцией. На это указывают повышенные уровни МНО, которые были обнаружены у пациентов группы ЦИ + ИАП. Повышение МНО (международного нормализованного отношения) при ИАП связано с развитием системной воспалительной реакции. В этом процессе ключевую роль играют провоспалительные цитокины.

Эти находки коррелировали с тем, что в нашем исследовании на фоне развития ИАП наблюдалось повышение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 наряду с повышением противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 ИЛ-10, что свидетельствует о возможных признаках гипервоспалительной реакции и массивных органных повреждений в мозге, что, в свою очередь, может утяжелять прогноз и повышать вероятность развития неблагоприятного исхода на госпитальном этапе.

Поступила: 04.06.2026;
рецензирована: 19.06.2026; принята: 22.06.2026.

Литература

1. *Gao J., Wen Y., Xie M., Yuan K., Wang H., Sun S., Ma M., Xu G.* Association of the Cumulative Inflammatory Index and Long-Term Mortality in Stroke-Associated Pneumonia // J. Inflamm. Res. 2025; 18: 16777–16787. DOI: 10.2147/JIR.S541879. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. *Hannawi Y., Hannawi B., Rao C.P.V., Suarez J.I., Bershad E.M.* Stroke-associated pneumonia: Major advances and obstacles // Cerebrovasc. Dis. 2013; 35: 430–443. DOI: 10.1159/000350199. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
3. *Aboulfotooh A.M., Aziz H.S.A., Zein M.M., Sayed M., Ibrahim A.R.N., Abdelaty L.N., Magdy R.* Bacterial stroke-associated pneumonia: Microbiological analysis and mortality outcome // BMC Neurol. 2024; 24: 265. DOI: 10.1186/s12883-024-03755-4. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. *Awere-Duodu A., Darkwah S., Osman A.-H., Donkor E.S.* A systematic review and meta-analysis show a decreasing prevalence of post-stroke infections // BMC Neurol. 2024; 24: 479. DOI: 10.1186/s12883-024-03968-7. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. *Yu T., Liu H., Liu Y., Jiang J.* Inflammatory response biomarkers nomogram for predicting pneumonia in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage // Front. Neurol. 2022; 13: 1084616. DOI: 10.3389/fneur.2022.1084616. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. *Iadecola C., Buckwalter M.S., Anrather J.* Immune responses to stroke: Mechanisms, modulation, and therapeutic potential // J. Clin. Investig. 2020; 130: 2777–2788. DOI: 10.1172/JCI135530. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. *Patrick Lyden*. Using the National Institutes of Health Stroke Scale // Journal Article. 2017.– Stroke – 513–519 – 48 – 2 10.1161/STROKEAHA.116.015434 [DOI] 28077454

4099. URL: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.116.015434
8. *Okubo P.C., Fábio S.R., Domenis D.R., Takayanagui O.M.* Using the National Institute of Health Stroke Scale to predict dysphagia in acute ischemic stroke // Cerebrovasc Dis. 2012; 33 (6): 501–7. DOI: 10.1159/000336240. Epub 2012 Apr 25. PMID: 22538772.
9. *Broderick J.P., Adeoye O., Elm J.* Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials // Stroke. 2017 Jul; 48 (7): 2007–2012. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017866. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28626052; PMCID: PMC5552200.
10. *Smith C.J., Kishore A.K., Vail A., Chamorro A., Garau J., Hopkins S.J., Di Napoli M., Kalra L., Langhorne P., Montaner J. et al.* Diagnosis of Stroke-Associated Pneumonia: Recommendations from the Pneumonia in Stroke Consensus Group // Stroke. 2015; 46: 2335–2340. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009617. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
11. *Hoffmann S., Harms H., Ulm L., Nabavi D.G., Mackert B.-M., Schmehl I., Jungehulsing G.J., Montaner J., Bustamante A., Hermans M. et al.* Stroke-induced immunodepression and dysphagia independently predict stroke-associated pneumonia – The PREDICT study // J. Cereb. Blood Flow. Metab. 2017; 37: 3671–3682. DOI: 10.1177/0271678X16671964. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. *Eltringham S.A., Kilner K., Gee M., Sage K., Bray B.D., Smith C.J., Pownall S.* Factors Associated with Risk of Stroke-Associated Pneumonia in Patients with Dysphagia: A Systematic Review // Dysphagia. 2020; 35: 735–744. DOI: 10.1007/s00455-019-10061-6. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. *Brunetti V.C., Ayele H.T., Yu O.H.Y., Ernst P., Filion K.B*. Type 2 diabetes mellitus and risk of community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis of observational studies // CMAJ Open. 2021; 9: E62–E70. DOI: 10.9778/cmajo.20200013. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. *Finlayson O., Kapral M., Hall R., Asllani E., Selchen D., Saposnik G.* Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke // Neurology. 2011; 77: 1338–1345. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823152b1. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
15. *Elżbieta Gradek-Kwinta, Mateusz Czyzycki, Kazimierz Weglarczyk, Agnieszka Slowik, Maciej Siedlar, Tomasz Dziedzic*. Ex vivo synthesized cytokines as a biomarker of stroke-associated pneumonia // Clinica Chimica Acta, Volume 510, 2020, Pages 260–263, ISSN 0009-8981. URL: https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.035. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898120303594)
16. *Quanpeng Wang, Yao Liu, Ling Han, Fei He, Nan Cai, Qiuling Zhang, Jun Wang*. Risk factors for acute stroke-associated pneumonia and prediction of neutrophil-to-lymphocyte ratios // The American Journal of Emergency Medicine. 2021. Vol. 41. P. 55–59.
17. *Ishigami K., Okuro M., Koizumi Y. et al.* Association of severe hypertension with pneumonia in elderly patients with acute ischemic stroke // Hypertens Res. 35, 648–653 (2012). URL: https://doi.org/10.1038/hr.2012.7
18. *Hotter B., Hoffmann S., Ulm L., Montaner J., Bustamante A., Meisel C. & Meisel A*. (2020). Inflammatory and stress markers predicting pneumonia, outcome, and etiology in patients with stroke // Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation. 7 (3). URL: https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000692
19. *Hoffmann S., Malzahn U., Harms H., Koennecke H.-C., Berger K., Kalic M., … Heuschmann P.U.* (2012). Development of a clinical score (A2DS2) to predict pneumonia in acute ischemic stroke // Stroke, 43 (10), 2617–2623. URL: https://doi.org/10.1161/strokeaha.112.653055
20. *Kuo Y.-W., Huang Y.-C., Lee M., Lee T.-H., & Lee J.-D.* (2019). Risk stratification model for post-stroke pneumonia in patients with acute ischemic stroke // European Journal of Cardiovascular Nursing, 19 (6), 513–520. URL: https://doi.org/10.1177/1474515119889770
21. *Li Y., Zhao L., Liu Y., Lu Y., Yao J., Li C., … Xu J.* (2022). Novel predictors of stroke-associated pneumonia: A single center analysis // Frontiers in Neurology, 13. URL: https://doi.org/10.3389/fneur.2022.857420
22. *Zhao W., Yu X., Zhang Y. et al.* (2026). Frontiers and literature review on non-aspiration stroke-associated infections // Eur J Med Res. 31, 296 URL: https://doi.org/10.1186/s40001-026-03881-4.
23. *Xiao J., Xia J., Chen Z., Zha W., Xu T., Chen X. and Yin X*. (2025) Gut microbiota dysbiosis drives stroke-associated pneumonia: mechanisms and targeted therapeutic strategies // Front. Neurosci. 19:1677744. DOI: 10.3389/fnins.2025.1677744.
24. *Lopez-Cortes L.F., Marquez-Arbizu R., Gimenez-Mejias F. et al.* Cerebrospinal Fluid tumor necrosis Factor-alpha, interleu-kin-1beta, interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic markers of cerebrospinal infection in

neurosurgical patients // Crit Care Med. 2000. 28 (1). P. 281–282.
25. *Hendryk S., Jarzab B., Josko J.* Increase of the IL-1beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH // Neuro. Endocrinol. Lett. 2004. 25 (1–2). P. 141–147.
26. *Xie M., Liu Z., Dai F., Cao Z., Wang X.* Predicting Stroke-Associated Pneumonia in Acute Ischemic Stroke: A Machine Learning Model Development and Validation Study with CBC-Derived Inflammatory Indices // Int J Gen Med. 2025; 18: 3117–3128. URL: https://doi.org/10.2147/IJGM.S524450
27. *Assefa M., Tadesse A., Adane A. et al.* Factors associated with stroke associated pneumonia among adult stroke patients admitted to university of Gondar hospital // Northwest Ethiopia. Sci Rep 12, 12724 (2022). URL: https://doi.org/10.1038/s41598-022-14656-2.
28. *Zhong A.* (2025). On the Pathophysiology of Stroke-Associated Pneumonia: A Brief Review // Neurol Clin Neurosci, 13: 327–334. URL: https://doi.org/10.1111/ncn3.70030
29. *Suryatenggara, Felicia & Munthe, Eva.* (2025). Stroke-associated pneumonia: pathophysiology, diagnosis and management strategies // Pneumologia. 73. 122–131. DOI: 10.2478/pneum-2025-0018.
30. *Kishore A.K., Vail A., Chamorro A., Garau J., Hopkins S.J., Di Napoli M., Kalra L., Langhorne P., Montaner J., Roffe C. et al.* How is pneumonia diagnosed in clinical stroke research? A systematic review and meta-analysis // Stroke. 2015; 46: 1202–1209. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007843. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]