

# Легкие черепно-мозговые травмы и аутоиммунное поражение нервной системы: динамика показателей В-клеточной активности у больных в реабилитационном периоде

Юсупов Ф.А., Грошев С.А., Каримов У.А.

## The mild cranial traumas and autoimmune affection of the nervous system: dynamic of the indexes of the B-cells activation in patients during the rehabilitation period

Yusupov F.A., Groshev S.A., Karimov U.A.

Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызская Республика

© Юсупов Ф.А., Грошев С.А., Каримов У.А.

Изучена динамика показателей аутоиммунного поражения нервной системы (НС) у больных ревматоидным артритом (РА) при получении легкой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Проведено наблюдение 16 больных с неврологическими проявлениями РА, получивших легкую ЧМТ. Группа сравнения — 30 больных РА с поражением НС, не переносивших ее травм, контрольная группа — 30 здоровых лиц. Кровь для исследований у больных основной группы была взята шестикратно: на 2, 15, 30, 60, 90 и 120-й дни после ЧМТ. Аутоиммунное поражение НС диагностировали определением церебролизинзависимой активации В-лимфоцитов способом количественной цитофлуориметрии. В-клетки больных РА с поражением НС являются сенсibilизированными к ткани последней. Легкие ЧМТ, полученные больными РА, значительно повышают активность иммунной системы, направленную против ЦНС. Стандартная терапия не предотвращает эти изменения, наиболее выраженные к 15-му дню после ЧМТ.

The aim was to study the indexes of the autoimmune affection of the nervous system in patients with rheumatoid arthritis (RA) after mild cranial traumas (CT). Under the observation there were 16 patients with neurological signs of RA, got mild CT. The group of compare consisted of 30 patients with RA and the nervous system lesions but without CT in the histories of lives. 30 healthy people were in the control group. The blood for the investigations was got 6 times from patients of the main group: on the 2<sup>nd</sup>, 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup>, and 120<sup>th</sup> days after the CT. The autoimmune affection of the nervous system was diagnosed by the help of definition of the cerebrolysin-dependent activation of the B-lymphocytes by the method of quantitative cytofluorimetry. It was found that B-cells of RA patients with the nervous system lesions were sensitized to the nervous tissue. Even mild CT of the RA patients noticeably raises the activity of the immune system pointed on the tissue of the CNS. Usage of the standard treatment could not prevent such changes which were the brightest to the 15<sup>th</sup> day after CT.

### Введение

Классическим примером аутоиммунного поражения нервной системы можно считать неврологические проявления ревматоидного артрита (РА). Это наиболее распространенное заболевание соединительной ткани поражает преимущественно лиц женского пола в наиболее трудоспособном возрасте и у абсолютного

большинства пациентов приводит к стойкому снижению работоспособности [9, 10]. В последние годы было доказано, что поражение нервной системы (НС) при указанном заболевании значительно усугубляет инвалидизацию больных, снижает качество их жизни и сокращает ее длительность [1, 3, 5, 9]. В основе патогенеза неврологических проявлений РА лежит повреждение нервной ткани аутоантителами и ише-

мическое поражение вследствие развития васкулита и атеросклеротических изменений сосудов головного и спинного мозга [3, 5, 9]. Вовлечение в патологический процесс экстрапиримидной системы, включая мозжечок и его связи, развивающееся на фоне нарушенной локомоторной функции суставов вследствие артрита, повышает риск падений у больных РА. Такие травмы могут, в частности, протекать с повреждением черепа и головного мозга. Получение черепно-мозговой травмы (ЧМТ) запускает каскад новых патологических процессов, включающих отек ткани мозга, развитие локального воспаления, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [7, 8]. Такие изменения, вероятно, могут сделать «иммунологическую привилегированность мозга», и так уже нарушенную РА, еще более шаткой. В связи с этим была поставлена цель изучить динамику показателей аутоиммунного поражения НС у больных РА при получении легкой ЧМТ.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 16 больных с неврологическими проявлениями РА в возрасте от 18 до 39 лет, из них 2 мужчин и 14 женщин. Все они были госпитализированы в отделение нейрохирургии Ошской областной объединенной клинической больницы в связи с получением легкой ЧМТ. Диагноз РА устанавливался ревматологом на основании критериев Американской коллегии ревматологов пересмотра 2002 г. [10]. Степень активности патологического процесса, характер течения, клиничко-анатомическая и иммунологическая характеристика определялись в соответствии с классификацией президиума Всесоюзного научного общества ревматологов [6]. В зависимости от клинических форм РА больные распределились следующим образом: I степень активности имела место у 1, II степень — у 11 и III степень — у 4 пациентов, быстропрогрессирующее течение отмечалось у 13 человек, тогда как у 3 пациентов наблюдалось медленно прогрессирующее течение болезни. У всех больных был выявлен полиартритический вариант РА, у 14 обследованных констатирован серопозитивный, а у 2 — сероне-

гативный РА, функциональную недостаточность суставов (ФНС) I степени имел 1 больной, ФНС II степени — 12 и ФНС III степени — 3 человека.

Наличие неврологической симптоматики до получения травмы у всех пациентов было зафиксировано в имеющейся медицинской документации. Патология ЦНС отмечалась в виде следующих неврологических синдромов: пирамидная недостаточность у 9 больных, экстрапиримидный симптомокомплекс у 4, вегетативные расстройства у 7, астенический синдром — у всех пациентов, у 2 больных поражение НС было представлено острыми нарушениями мозгового кровообращения, при этом у 1 пациентки по типу ишемического инсульта, а у 2-й — преходящим нарушением мозгового кровообращения.

Поражение периферической нервной системы было представлено полиневропатией у большинства больных (14 человек), лишь 2 пациента имели признаки множественной мононевропатии. При неврологическом исследовании чаще всего фиксировали снижение болевой и температурной чувствительности, более выраженное в дистальных отделах конечностей, снижение сухожильных рефлексов. Значительно реже обнаруживались записи о двигательных нарушениях в виде вялых парезов или параличей: только у 1 больного отмечалась картина двигательной патологии в виде периферических парезов. Наряду с чувствительными и двигательными изменениями у 2 пациентов были констатированы вегетотрофические нарушения в виде обильного гипергидроза, сочетающегося с цианозом кожи дистальных отделов конечностей или сухостью и истончением кожных покровов и ломкостью ногтей (у 1 пациента) или атрофией мышц кистей и стоп (у 1 больного).

ЧМТ были представлены сотрясением головного мозга у 10 больных и ушибами мозга легкой степени у 6 человек.

Группу сравнения составили 30 больных РА с поражением НС, никогда не переносивших ее травм. В контрольную группу вошли 30 здоровых лиц из числа студентов и доноров станции

переливания крови в возрасте 19–35 лет, не страдающих хроническими заболеваниями и в течение 6 мес не получавших никаких прививок.

Кровь для лабораторных исследований у всех больных основной группы была взята шестикратно: на 2, 15, 30, 60, 90 и 120-й дни после ЧМТ. В течение этого времени пациенты получали одинаковое медикаментозное лечение травмы, включавшее нейропротективную и ноотропную терапию, борьбу с отеком мозга, малые дозы бензодиазепинов. Также у всех больных продолжалась практически одинаковая базисная терапия РА.

Аутоиммунное поражение нервной системы диагностировали посредством определения активации В-лимфоцитов. Последнюю оценивали с помощью регистрации иммуноглобулинсинтезирующей (Ig-синтезирующей) активности указанных клеток в присутствии церебролизина. Этот препарат, выпускаемый компанией «Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ» (Австрия), был выбран в связи с тем, что он является высокоочищенным гидролизатом ткани головного мозга [2] и его присутствие *in vitro* можно приблизительно оценивать как контакт В-клеток с тканью нервной системы. Выделение лимфоцитов из крови проводили путем центрифугирования цельной венозной крови на градиенте плотности верографин-фиколл. Определение церебролизинзависимой активации В-лимфоцитов (ЦАВЛ) проводилось на основе изучения Ig-синтезирующей активности В-лимфоцитов способом количественной цитофлюориметрии, разработанным А.Т. Мамасаидовым и основанным на количественном изучении Ig-синтезирующей функции лимфоцитов в присутствии церебролизина (опыт) и без него (контроль) [6].

Поскольку данный лабораторный метод исследования проводился впервые, то предварительно были определены уровни ЦАВЛ в контрольной группе. Установив среднее значение изучаемого показателя в группе здоровых, вычислили нормальные уровни ЦАВЛ, для чего

нашли максимальное значение доверительного интервала по формуле  $d_{\max} = M \pm 2\sigma$ . Исходя из этого, уровень 168,9 усл. ед был принят за верхнюю границу нормы. Отсюда положительным результатом ЦАВЛ стали считать значение показателя, превышающее указанный уровень.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ с выведением *t*-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Уровни ЦАВЛ, полученные при исследовании крови всех групп изучаемых лиц, изложены в таблице.

Из представленных данных видно, что даже у больных РА с неврологическими проявлениями, не переносивших ЧМТ, показатели ЦАВЛ были достоверно выше, чем у здоровых лиц. Также и число больных, имеющих положительные результаты проведенного теста, было достоверно больше в группе сравнения, чем в контрольной. Такие же отличия сохранялись и у больных, получивших ЧМТ, в течение всего времени наблюдения.

При сравнении результатов тестов основной группы и больных с неврологическими проявлениями РА, не получавших травм нервной системы, можно отметить следующее. При измерении уровней ЦАВЛ у пациентов основной группы на 2-й день после ЧМТ достоверной разницы между ними и членами группы сравнения не выявлялось. С 15-го до 60-го дня после травмы изучаемый показатель оставался значительно выше, чем у больных РА, не имевших повреждений черепа в анамнезе. В двух заключительных анализах, проведенных на 90-й и 120-й дни наблюдения, показатели ЦАВЛ у больных, перенесших ЧМТ, были выше, чем в группе сравнения, но не достоверно.

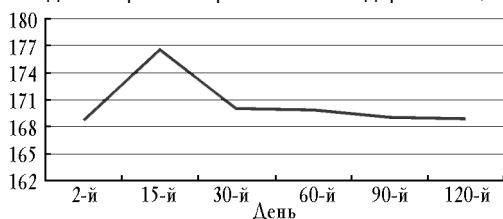
Динамика изменений средних уровней изучаемого лабораторного теста у лиц, составивших основную группу, отражена на рисунке.

Показатели ЦАВЛ в обследованных группах

Группа	Абс.	$M \pm m$ , усл. ед	Положительный результат	<i>T, p</i>
--------	------	---------------------	-------------------------	-------------

			Абс.	%	
Здоровые	30	159,4 ± 0,87	0	0	
Группа сравнения	30	168,4 ± 0,58***	27	90,0	
Основная группа: на 2-й день после ЧМТ	16	168,7 ± 0,36***	15	93,8	$T_1 = 0,44; p_1 > 0,05; T_2 = 11,13; p_2 < 0,001$ $T_3 = 2,18; p_3 < 0,05; T_4 = 2,0; p_4 < 0,05$ $T_5 = 0,99; p_5 > 0,05; T_6 = 0,71; p_6 > 0,05$ $T_7 = 13,82; p_7 < 0,001; T_8 = 2,22; p_8 < 0,05$ $T_9 = 9,39; p_9 < 0,001; T_{10} = 2,03; p_{10} < 0,05$ $T_{11} = 0,29; p_{11} > 0,05; T_{12} = 0,73; p_{12} > 0,05$ $T_{13} = 1,27; p_{13} > 0,05; T_{14} = 0,38; p_{14} > 0,05$ $T_{15} = 0,35; p_{15} > 0,05$
15-й день после ЧМТ	16	176,6 ± 0,43***	16	100,0	
30-й день после ЧМТ	16	170,1 ± 0,52***	15	93,8	
60-й день после ЧМТ	16	169,9 ± 0,47***	15	93,8	
90-й день после ЧМТ	16	169,1 ± 0,41***	15	93,8	
120-й день после ЧМТ	16	168,9 ± 0,39***	15	93,8	

Примечание. Разница между показателями больных основной группы (БОГ) и больных группы сравнения:  $T_1$  и  $p_1$ ,  $T_2$  и  $p_2$ ,  $T_3$  и  $p_3$ ,  $T_4$  и  $p_4$ ,  $T_5$  и  $p_5$ ,  $T_6$  и  $p_6$  — на 2-й, 15-й, 30-й, 60-й, 90-й, 120-й день после ЧМТ соответственно;  $T_7$  и  $p_7$  — разница между показателями БОГ на 2-й день после ЧМТ и этих же больных на 15-й день после ЧМТ;  $T_8$  и  $p_8$  — разница между показателями БОГ на 2-й день после ЧМТ и этих же больных на 30-й день после ЧМТ;  $T_9$  и  $p_9$  — разница между показателями БОГ на 15-й день после ЧМТ и этих же больных на 30-й день после ЧМТ;  $T_{10}$  и  $p_{10}$  — разница между показателями БОГ на 2-й день после ЧМТ и этих же больных на 60-й день после ЧМТ;  $T_{11}$  и  $p_{11}$  — разница между показателями БОГ на 30-й день после ЧМТ и этих же больных на 60-й день после ЧМТ;  $T_{12}$  и  $p_{12}$  — разница между показателями БОГ на 2-й день после ЧМТ и этих же больных на 90-й день после ЧМТ;  $T_{13}$  и  $p_{13}$  — разница между показателями БОГ на 60-й день после ЧМТ и этих же больных на 90-й день после ЧМТ;  $T_{14}$  и  $p_{14}$  — разница между показателями БОГ на 2-й день после ЧМТ и этих же больных на 120-й день после ЧМТ;  $T_{15}$  и  $p_{15}$  — разница между показателями БОГ на 90-й день после ЧМТ и этих же больных на 120-й день после ЧМТ; \* — достоверно по сравнению со здоровыми (\*\*\*) —  $p < 0,001$ .



Динамика показателей ЦАВЛ у больных РА, перенесших легкую ЧМТ

На рисунке явно видно быстрое повышение показателей ЦАВЛ и их пик, приходящийся на 15-й день наблюдения. Затем отмечается настолько же явное стремление результатов проведенного лабораторного теста к исходным значениям, которые все же к концу первого месяца терапии не достигаются. При последующих измерениях уровни описанного лабораторного показателя продолжают снижаться. Но даже и на 120-й день после ЧМТ цифры ЦАВЛ остаются хоть и не достоверно, но выше, чем на 2-е сут наблюдения.

Таким изменениям, происходящим с течением времени, трудно дать однозначное объяснение. Вероятно, резкий подъем активности В-лимфоцитов в первые недели после травмы черепа объясняется развитием запущенных ею патогенетических механизмов, ведущих к облег-

чению контактов между клетками иммунной и нервной тканей. В дальнейшем проводимое лечение позволило уменьшить проницаемость ГЭБ, снизить интенсивность повреждения головного мозга вследствие его отека и воспалительных реакций. Это нашло отражение в снижении уровней ЦАВЛ. После завершения активного лечения ЧМТ текущие репаративные процессы и саногенетические механизмы организма позволили еще несколько уменьшить активность синтеза В-клетками аутоантител к нервной ткани. Но даже через 4 мес показатели ЦАВЛ не вернулись к исходным значениям, указывая на повышенную готовность В-лимфоцитов к синтезу иммуноглобулинов против ткани собственной нервной системы. Можно отметить, что наличие аутоиммунного компонента ЧМТ описывалось и другими исследователями [4, 8]. Некоторые из них тоже отмечали, что даже через несколько недель после травмы сохранялись лабораторные признаки дисрегуляции иммунитета [4].

### Заключение

Все вышеизложенные результаты работы можно резюмировать следующим образом. В исследовании удалось показать, что В-клетки боль-

ных РА с поражением нервной системы являются сенсibilизированными к ткани последней и в отличие от лимфоцитов здоровых лиц синтезируют аутоантитела в присутствии препарата нервной ткани. С другой стороны, даже легкие ЧМТ, полученные такой категорией пациентов, значительно повышают активность иммунной системы, направленную против вещества ЦНС, что отражается в повышении уровней ЦАВЛ. Причем проведение стандартного лечения травмы не предотвращает эти изменения, наиболее выраженные к 15-му дню после ЧМТ. Поэтому необходимо участие иммунолога в лечебно-реабилитационном процессе для дополнения схемы терапии специфическими препаратами иммуномодуляции. Без такового компонента достоверно высокая активность В-лимфоцитов сохраняется вплоть до 2 мес после травмы, приближаясь к исходным значениям ЦАВЛ лишь к 90-му дню, что обуславливает риск высокой интенсивности аутоиммунного повреждения нервной системы в течение нескольких недель после получения ЧМТ.

#### Литература

1. Андрианова И.А., Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Эрдес Ш. Влияние активности болезни на качество жизни больных ревматоидным артритом // Науч.-практ. ревматология. 2006. № 2. С. 74.
2. Баймуханов Р.М., Сегизбаева Б.Т., Ланина З.Н. Опыт применения больших доз церебролизина в лечении острой стадии инфаркта мозга // Журн. неврологии и психиатрии. 2003. Вып. 9. С. 174.
3. Герасимова М.М., Скугарь Ю.М. Цереброваскулярные нарушения при ревматоидном артрите // Клинич. медицина. 2006. № 1. С. 42–45.
4. Горбунов В.И. Иммунологические изменения при ограниченных внутримозговых гематомах в зависимости от метода лечения // Сб. трудов III съезда нейрохирургов России. 2002. С. 17.
5. Грачёв Ю.В. Неврологические проявления системных ревматических заболеваний // Неврологический журнал. 2007. № 6. С. 4–9.
6. Мамасаидов А.Т. В-клеточная активация при ревматических заболеваниях: Дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 1997.
7. Махмутов Х. Применение электросон-актовегин инфузии в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий при сотрясении головного мозга: Дис. ... канд. мед. наук. Астана, 2007. 124 с.
8. Мидленко А.И. Острый период сотрясения головного мозга у детей (клинико-иммунологическая диагностика и иммунокорригирующая терапия): Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. 141 с.
9. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // Терапевт. арх. 2004. № 5. С. 5–7.
10. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update // Arthritis and Rheumatism. 2002. V. 46. P. 328–346.
11. Zikou A.K., Argyropoulou M.I., Alamanos Y. et al. Magnetic resonance imaging findings of the cervical spine in patients with rheumatoid arthritis. A cross-sectional study // Clin. Exp. Rheumatol. 2005. V. 23. № 5. P. 665–670.