



УДК 616.831-005.1:612.017.1

ОТДЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ МОЗГОВЫХ ИНСУЛЬТОВ

Т.В. МИРОНЕНКО¹
Л.В. ДИДЕНКО²

¹⁾ *Государственное заведение
«Луганский государственный
медицинский университет»*

²⁾ *Коммунальное заведение
здравоохранения «Харьковская
городская клиническая
больница № 13»*

e-mail:
vp_didenko@ukr.net

В статье изложены результаты комплексного обследования 96 пациентов в раннем восстановительном периоде мозговых инсультов. Контрольную группу составили 40 больных аналогичного возраста с хронической церебральной ишемией, у которых отсутствовали в анамнезе указания на острые церебральные сосудистые синдромы. Выявлены сохраняющиеся изменения внутримозговой гемодинамики в виде повышения тонуса магистральных интракраниальных сосудов и увеличения асимметрии кровотока в раннем восстановительном периоде заболевания.

В результате проведенных иммунологических исследований определено существование Т-клеточного иммунодефицита в головном мозге в раннем восстановительном периоде мозговых инсультов. Указанная информация обосновывает необходимость продолжения лечения и наблюдения больных на этапе раннего восстановления после МИ.

Ключевые слова: мозговые инсульты, ранний восстановительный период, диагностика.

Актуальность исследования. Проблема цереброваскулярных заболеваний является актуальной во всем мире. Мозговые инсульты продолжают оставаться одной из основных причин смертности и инвалидизации. Предполагается, что в ближайшие годы значимость инсульта как медико-социальной проблемы еще более возрастает, что связывается со старением населения и увеличением в популяции числа лиц с факторами риска [7].

Несмотря на давность изучаемой проблемы, многие вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики мозговых инсультов (МИ) остаются еще до конца неизученными. К числу подобных проблем могут быть отнесены вопросы, рассматривающие патофизиологию ответных реакций иммунной системы организма, непосредственно головного мозга на каскад биохимических реакций, разыгравшихся в связи с перенесенным мозговым инсультом. Имеются работы, характеризующие состояние иммунодепрессии в организме в остром периоде инсульта и, напротив, активацию аутоиммунных процессов в восстановительном или резидуальном периодах после него [3, 10, 12].

В связи с активацией аутоиммунного воспаления наблюдаются изменения в синтезе провоспалительных цитокинов, лейкотриенов [4,8] непосредственно в зоне инфаркта. Эти процессы рядом исследователей рассматриваются как защитные, как проявление саногенеза в остром периоде МИ [5]. По мнению других авторов, они запускают аутоиммунный процесс, проявляющийся нейросенсибилизацией мозговой ткани в восстановительном и резидуальном периодах заболевания, синтезом антител к структурным компонентам нервной ткани – основному белку миелина, нейрональной енолазе, глиальному белку S100 [1, 2, 9, 11]. Указанные иммунологические изменения повышают проницаемость иммунного барьера головного мозга и гематоэнцефалического барьера, способствуют более тяжелому клиническому течению МИ, наступлению их неблагоприятных клинических исходов [6, 11].

Цель – изучить состояние иммунной системы в восстановительном периоде МИ.

Материалы и методы исследования. В этой связи было проведено настоящее исследование, целью которого было повысить эффективность диагностики неврологических нарушений у пациентов в раннем восстановительном периоде МИ на основании анализа клинико-функциональных нарушений нервной системы и иммунобиологических показателей у обследуемых.

Было проведено клиническое наблюдение за 96 пациентами, перенесшими МИ, давностью от 1 до 4 месяцев, в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст составил 59,5±10,5 лет). В контрольную группу вошли 40 пациентов с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения аналогичного возраста. Среди обследуемых основной группы было 50 мужчин и 46 женщин. Клинический диагноз мозговых инсультов был верифицирован у всех больных с помощью МРТ головного мозга.

В процессе наблюдения были использованы общеклинические, неврологические с углубленным исследованием состояния вегетативной нервной системы, лабораторные (определение Т-, В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов А, G, М, индекса активации нейтрофилов (ИАН), циркулирующих иммунных комплексов), нейрофизиологические (ЭЭГ, УЗДГ сосудов мозга), нейровизуализационные и статистические (параметрические и непараметрические методы исследования).

Результаты исследования. Анализируя субъективные симптомы заболевания у пациентов основной группы, следует отметить частые жалобы на головные боли (59,3%), головокружение (67,7%), слабость в парализованных конечностях (38,5%), нарушение сна (42,7%), подавленное настроение (16,6%).

Среди объективных симптомов заболевания преобладали глазодвигательные нарушения в виде разницы глазных щелей (46,8%), слабости акта конвергенции (29,1%), рефлексы орального автоматизма (24,9%), гемипарезы (22,9%), сенсорные расстройства (17,7%), вестибулярные нарушения (46,8%). При исследовании вегетативной реактивности, в пробе Ашнера-Даньини у пациентов основной группы в 71,88+4,58% случаях выявлены вегетативные расстройства с преобладанием симпатикотонии, у 22,91+4,28% – нормотонии, а в 5,21+2,26% наблюдениях – парасимпатикотонии.

При проведении ортостатической пробы у 44,80+6,31% обследуемых основной группы регистрировался симпатикотонический ответ, у 36,45+3,98% – ответная реакция по парасимпатикотоническому типу. Значительное количество больных имели избыточное вегетативное обеспечение деятельности (59,37+6,23%), в сравнении с контролем – у 12,90+4,25% обследуемых ($p < 0,001$), реже наблюдалось недостаточное вегетативное обеспечение – 18,75+3,98%, в контроле – 16,13+4,67% ($p = 0,067$). Нормальное вегетативное обеспечение деятельности регистрировалось у небольшого количества больных (21,84+4,21%), в сравнении с контролем – 70,97+5,76% ($p < 0,001$).

Состояние неврологических функций находилось в тесной связи с результатами ЭЭГ. У пациентов в раннем восстановительном периоде регистрировались изменения биоэлектрической активности головного мозга ($R = 0,20$; $p = 0,011$).

Организованный тип ЭЭГ (I тип по Жирмунской И.А.) регистрировался чаще всего и наблюдался у 50,00+6,35% больных, в отличие от контроля – 32,26+4,85% ($p < 0,001$). Указанный тип биоэлектрической активности характеризовался в обеих группах регулярным и хорошо модулированным альфа-ритмом со средним или высоким индексом с хорошо выраженными зональными различиями и среднечастотной бета-активностью с малой амплитудой.

Другим по частоте был дезорганизованный (IV тип по Жирмунской И.А.) биоэлектрической активности – 26,04+4,43%, который также отличался по частоте от контроля – 9,76+3,75% ($p = 0,011$). Этот тип биоэлектрической активности характеризовался преобладанием альфа-активности, недостаточно модулированной, менее регулярной по частоте, без зональных различий амплитуды. Довольно часто наблюдалось большое количество тета- и дельта-волн.

Намного реже, в 13,54+3,49% случаях, у обследуемых имел место десинхронный (III тип по Жирмунской И.А.) биоэлектрической активности, который значительно отличался от контроля – 3,22+2,24% ($p = 0,031$). Данный тип биоэлектрической активности характеризовался меньшим количеством низкоамплитудных альфа-волн, которые были расположены редкими слабоамплитудными группами, доминированием бета-активности низкой частоты и амплитуды, наличием умеренного количества медленных волн тета- и дельта-диапазона.

Довольно редко встречался гиперсинхронный (II тип) ЭЭГ – 8,34+2,82%, который не отличался от контроля 4,84+2,72% ($p = 0,39$). Указанный тип биоэлектрической активности характеризовался доминированием модулированного альфа-ритма при очень высоком его индексе и отсутствии зональных различий, изредка регистрировался только бета-ритм низкой частоты.

Практически у обследуемых больных не встречался дезорганизованный (V тип) с преобладанием тета- и дельта-активности – 2,08+1,45%, который не отличался от контроля 0+1,40% ($p = 0,25$). Указанный тип биоэлектрической активности характеризовался тем, что альфа-, бета-, дельта- и тета-волны регистрировались без четкой последовательности, имели нерегулярную частоту и дезорганизованный характер.

При проведении УЗДГ интракраниальных сосудов у пациентов в раннем восстановительном периоде МИ наблюдалось достоверное увеличение максимальной систолической частоты сигнала в надблоковых артериях (до 5,12+0,15кГц) справа и 4,33+0,09кГц слева, в сравнении с контролем – 2,68+0,03кГц справа и 2,7+0,03кГц слева ($S = 13,72$; $p < 0,001$ и $S = 14,31$; $p < 0,001$).

Также у пациентов основной группы не находили достоверного увеличения максимальной систолической частоты сигнала в общей сонной артерии до 3,11+0,07кГц справа и



3,01+0,07кГц слева, в сравнении с контролем – 3,17+0,06кГц справа и 3,01+0,03кГц слева ($S=0,65; p=0,51$ и $S=1,25; p=0,21$).

В группе больных определялось достоверное увеличение максимальной систолической частоты сигнала в позвоночной артерии до 1,68+0,006кГц справа и 1,83+0,06кГц слева, в сравнении с контролем – 1,49+0,05кГц справа и 1,42+0,06кГц слева ($S=2,21; p=0,028$ и $S=4,33; p<0,001$).

У обследуемых больных обнаружено достоверное увеличение максимальной систолической частоты сигнала во внутренней сонной артерии до 2,54+0,03кГц справа и 2,56+0,03кГц слева, в сравнении с контролем – 3,11+0,08кГц справа и 3,10+0,08кГц слева ($S=6,22; p<0,01$ и $S=6,19; p<0,001$).

Подобное изменение мозгового кровотока может быть связано с повышением тонуса мозговых сосудов и замедлением кровотока в артерио-венозных шунтах, которое компенсируется ускорением кровообращения в венозных сосудах. Увеличение систолической частоты в общих сонных артериях характеризует повышение сосудистого тонуса в магистральных артериях, возможно, в связи с увеличением частоты сердечных сокращений у больных.

Наибольшим был процент асимметрии в надблоковых и позвоночных артериях, составивший в среднем 22,10+1,53% и 26,70+2,02%, в отличие от контроля – 3,39+0,75% и 5,15+1,18%, соответственно ($S=11,16; p<0,001$ и $S=9,06; p<0,001$). При общей оценке результатов УЗДГ у больных в раннем восстановительном периоде МИ в 0,25 наблюдений установлены изменения кровообращения в бассейне сонных и позвоночных артерий.

В раннем восстановительном периоде МИ у пациентов отмечалось статистически достоверное увеличение количества лейкоцитов до 7,46+0,17x10⁹/л ($S=2,36; p=9,019$). Также зарегистрировано статистически достоверное увеличение содержания сегментоядерных нейтрофилов до 60,54+0,90%, а в контроле – 54,66+0,73% ($S=4,56; p<0,001$), и уменьшение относительного числа лимфоцитов – 28,60+0,91%, в контрольной группе – 33,04+0,72% ($S=3,47; p=0,006$).

Абсолютное содержание сегментоядерных нейтрофилов у обследуемых статистически достоверно отличалось от показателей контрольной группы (4,41+0,14)x10⁹/л и (3,70+0,34)x10⁹/л ($S=3,75; p=0,00025$), абсолютное содержание лимфоцитов было достоверно снижено у больных (1,98+0,07)x10⁹/л, по сравнению с контролем (2,29+0,18)x10⁹/л ($S=2,74; p=0,00670$).

Результаты нейтрального спонтанного теста (НСТ), позволяющие оценить фагоцитарную функцию нейтрофилов приведены в табл.1.

Таблица 1

Результаты фагоцитарной функции нейтрофилов крови по НСТ у обследуемых ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Показатели	Группы	
	Основная (n=96)	Контрольная (n=40)
НСТ, (%)	12,84+0,38***	20,81+0,60
Спонтанный ИАН	0,210+0,006***	0,287+0,011
Стимулированный тест, (%)	20,95+0,53***	26,76+1,11
Стимулированный ИАН	0,391+0,019***	0,592+0,019

Примечание: **, *** – достоверность различий между больными и контролем ($p<0,005; p<0,01; p<0,001$).

Как видно из данных, приведенных в табл.1, у пациентов в раннем восстановительном периоде МИ отмечается статистически достоверное уменьшение количества нейтрофилов, которые представляют фагоцитарную активность в спонтанном тесте ($S=11,65; p<0,001$) и в стимулированном пирогеналом ($S=5,21; p<0,001$), в сравнении с контролем, соответственно. ИАН без стимуляции статистически достоверно был сниженным в отличие от контроля ($S=6,27; p<0,001$), также был снижен и при добавлении пирогенала ($S=6,95; p<0,01$), соответственно.

Таким образом, уменьшение ИАН у больных при спонтанном и стимулированном фагоцитозе свидетельствует о том, что фагоциты имеют низкую резервную активность и во время активации пирогеналом возможна значительная гибель нейтрофилов с развитием недостаточности фагоцитарного звена иммунитета.

Установлено достоверное влияние перенесенных МИ на такие иммунологические показатели, как спонтанный НСТ (кКВ=68,72; $p<0,001$), стимулированный НСТ (кКВ=27,63; $p<0,001$), стимулированный ИАН (кКВ=38,95; $p<0,001$).

У обследуемых больных также было обнаружено статистически достоверное уменьшение количества Т-лимфоцитов в соответствии с анализом распределенных рецепторов CD3+,

относительного и абсолютного их содержания в сравнении с контролем ($S=15,42; p<0,001$; $S=8,08; p<0,001$) соответственно.

Исследование распределения субпопуляций Т-лимфоцитов показало, что у пациентов наблюдается снижение как относительного, так и абсолютного количества клеток хелперного звена, в сравнении с контролем, соответственно ($S=21,99; p<0,001$; $S=11,96; p<0,001$). Одновременно установлены достоверные различия в отношении значительного увеличения у больных после МИ количества CD8+рецепторов, в отличие от показателей контрольной группы ($S=7,28; p<0,001$), ($S=1,36; p=0,172$). Поэтому соотношение CD4/CD8 статистически достоверно было сниженным у обследуемых больных в сравнении с контролем ($S=25,19; p<0,001$). Экспрессия CD16+ рецепторов на естественных киллерах также была значительно понижена (относительное и абсолютное количество) в отличие от контроля ($S=25,19; p<0,001$). Экспрессия CD16+ рецепторов на естественных киллерах также оказалась существенно ниже (относительного и абсолютного количества), в отличие от контроля ($S=22,96; p<0,001$; $S=19,65; p<0,001$) (табл.2).

Таким образом, исследование Т-звена иммунитета в раннем восстановительном периоде МИ дало основание предположить, что в ответ на перенесенный МИ у обследуемых развивается клеточный иммунодефицит, преимущественно за счет Т-хелперов и увеличения относительного количества Т-супрессоров. Подобное разбалансирование иммунной системы может быть началом развития регенеративных процессов нервной ткани, однако в дальнейшем эти изменения могут привести и к воспалительному аутоиммунному процессу в ней.

Таблица 2

Показатели Т-клеточного иммунитета у обследуемых в раннем восстановительном периоде МИ ($\bar{X} \pm S_x$)

Показатели	Группы	
	Основная (n=96)	Контрольная (n=40)
CD3+(%)	54,31±0,95***	74,80±0,73
CD3, (абс.10 ⁹ /л)	1,082±0,045***	1,728±0,069
CD4+ (%)	25,02±0,54***	45,38±0,77
CD4+, (абс.10 ⁹ /л)	0,501±0,023***	1,042±0,043
CD8+ (%)	29,17±0,65**	22,38±0,55
CD8+ (абс.10 ⁹ /л)	0,578±0,024	0,525±0,028
CD4/CD8	0,88±0,02***	2,07±0,04
CD16+ (%)	5,73±0,25***	18,43±0,56
CD16+ (абс.10 ⁹ /л)	0,111±0,005***	0,418±0,017

Примечание: *, **, *** – достоверность различий между больными и контролем ($p<0,05$; $p < 0,01$; $p<0,001$).

Результаты исследования В-звена иммунитета у больных в раннем восстановительном периоде МИ представлены в табл. 3. Сравнение показателей экспрессии CD22+ рецепторов показало, что у больных после МИ наблюдалось статистически достоверное уменьшение относительного количества и абсолютного содержания В-лимфоцитов, в сравнении с контролем ($S=6,52; p<0,001$; $S=5,87; p<0,001$).

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови класса G у пациентов после МИ было достоверно ниже, по сравнению с показателями контрольной группы ($S=12,50; p<0,001$). Также отмечено достоверное уменьшение содержания IgA и IgM, в сравнении с контролем ($S=9,93; p<0,001$; $S=2,13; p=0,034$), которое свидетельствует об изменениях В-системы иммунитета на фоне уменьшения количества зрелых В-клеток и возможно о повышении напряженности местного иммунного ответа.

Таблица 3

Показатели В-гуморального иммунитета у обследуемых в раннем восстановительном периоде МИ

Показатели	Группы	
	Основная(n=96)	Контрольная(n=40)
1	2	3
CD22+, (%)	14,11±0,39***	17,82±0,37
CD22+, (абс.10 ⁹ /л)	0,280±0,013***	0,414±0,019



Окончание табл. 3

1	2	3
IgG, (г/л)	8,13+0,20***	11,86+0,19
IgA, (г/л)	1,15+0,03***	1,90+0,07
IgM, (г/л)	0,83+0,02*	0,93+0,04

Примечание: *, **, *** – достоверность различий между больными и контролем ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$).

Установленные изменения Т- и В-систем иммунитета несомненно имеют большое значение в развитии аутоиммунных процессов в организме больных, которые в раннем восстановительном периоде МИ могут выполнять ипозитивную роль, как проявление саногенеза, стимулировать репаративно-восстановительные процессы в головном мозге, и наоборот, потенцировать развитие аутоиммунного процесса.

При исследовании содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у пациентов в раннем восстановительном периоде МИ отмечалось их повышение до $0,70+0,026$ г/л, в отличие от показателей контрольной группы ($0,50+9,02$) г/л ($S=5,42$; $p < 0,001$).

Заключение. Таким образом, результаты проведенного обследования свидетельствуют о том, что у больных в раннем восстановительном периоде МИ наблюдаются стойкие вегетативные нарушения симпатикотонической направленности и изменения иммунологических показателей Т, В-систем иммунитета.

Со стороны показателей клеточного иммунитета определяются следующие сдвиги – умеренный лейкоцитоз в периферической крови, абсолютная лимфопения. Эти изменения неспецифические, можно предположить, что в генезе их развития ведущую роль играют не только некротические и репаративные процессы в зоне инсульта, но и нарушения вегетативной надсегментарной регуляции работы иммунокомпетентных органов.

Следующий вид изменений иммунологических показателей проявился уменьшением ИАН у больных при спонтанном и стимулированном фагоцитозе в НСТ-тесте, что свидетельствует о низкой резервной активности внутриклеточных ферментов в фагоцитах и последующем угнетении их функциональной активности в восстановительном периоде МИ.

Тяжесть перенесенного МИ повлияла, в основном, на уменьшение количества клеток Т-звена и привела к развитию у больных в раннем восстановительном периоде МИ, Т-клеточного иммунодефицита, преимущественно за счет уменьшения содержания Т-хелперов и увеличения относительного количества Т-супрессоров.

Также в результате перенесенного МИ у больных возникали изменения и в В-системе иммунитета в виде достоверного уменьшения относительного количества и абсолютного содержания В-лимфоцитов.

В восстановительном периоде МИ развивается нейросенсибилизация в организме больных, о чем свидетельствует рост концентрации ЦИК, который может служить источником формирования аутоиммунного воспалительного процесса в тканях головного мозга.

Все указанные выше изменения играют существенную роль в формировании остаточных явлений после перенесенных МИ и прогрессировании церебро-васкулярной недостаточности.

Литература

- Алферова, В.В. Аутоантитела к фактору роста нервов и белкам-маркерам нейроглии у больных, перенесших ишемический инсульт при осложненном и неосложненном течении заболевания / В.В. Алферова, А.Б. Полетаев, А.Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2009. – Т. 1 (09), № 11. – С. 6-12.
- Березин, А.Е. Нейроспецифические белки у пациентов с мозговым инсультом / А.Е. Березин // Український неврологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 22-27.
- Волошина, И.Н. Состояние нейроиммунной активации у больных, перенесших ишемический инсульт / И.Н. Волошина // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 8(46). – С. 70-76.
- Жданов, Г.Н. Роль интерлейкина 1- α в патогенезе острого периода ишемического инсульта / Г.Н. Жданов, М.И. Герасимова // Неврологический вестник, Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2005. – Т. 37, № 1. – С. 22-25.
- Жданов, Г.Н. Иммунологические критерии в прогнозировании течения и исхода острого периода ишемического инсульта / Г.Н. Жданов // Материалы XII междунар. конф. – Киев, 2010. – С. 39-41.
- Ребенко, Н.М. Клинико-иммунологические особенности у больных в остром периоде ишемического инсульта : автореф. дисс. канд. мед. наук / Н.М. Ребенко. – Новосибирск., 2004. – 24 с.
- Мироненко, Т.В. Актуальные вопросы ангионеврологии / Т.В. Мироненко, Ю.Н. Сорокин, П.Д. Бахтояров. – Луганск, 2008. – 286 с.



8. Савустьяненко, А.В. Вплив вегетативної регуляції на перебіг системної запальної відповіді: автореф. дис.канд.мед.наук / А.В. Савустьяненко. – К., 2008. – 20 с.
9. Gori ,F. IgG and IgM antibodies to the refolded MOG (1-125) extracellular domain in humans / F. Gori, B.Mulinacci, L. Massai // Neuroimmunol. – 2011. – № 233 (1-2). – P. 216-220.
10. Whiteley, W., Tseng M.C., Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke. A systematic review / W.Whiteley, M.C.Tseng, P.Sandercock // Stroke. – 2008. – № 39. – P. 2902-2909.
11. Jauch E.C. Stroke study Group. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke activator stroke study / E.C. Jauch, C. Lindsell, J. Broderick // Stroke. – 2006. – № 37. – P. 2508-2513.
11. Kitagawa, K. Cerebral vessel disease and inflammatory process / K. Kitagawa // Brain nerve. – 2009. – № 61 (9). – P. 1061-1068.

INDIVIDUAL INDICES OF IMMUNOLOGICAL REACTIVITY OF THE ORGANISM IN PATIENTS IN THE EARLY RECOVERY PERIOD OF CEREBRAL STROKE

T.V. MYRONENKO¹
L.V. DYDENKO²

¹*State Institution «Lugansk
State Medical University»*

²*Municipal Institution of Health
Protection of «Kharkov City
Clinical Hospital № 13»*

e-mail:
vp_didenko@ukr.net

The article presents the results of the complex examination of 96 patients was conducted in early recovery period of cerebral stroke (CS). 40 patients of similar age with chronic cerebral ischemia formed the control group. They did not have indications of acute cerebral vascular syndromes in their anamnesis. The persisting changes of intracerebral hemodynamics have been identified as increase of the main intracranial vessels tone and increase of blood flow asymmetry in the early recovery period of the disease. As a result of immunological study the existence of T-cell immunodeficiency in the brain in the early recovery period of stroke has been defined.

The above information substantiates the need for continued treatment and monitoring of patients at the early recovery stage after cerebral stroke.

Key words: cerebral stroke, the early recovery period, diagnostics.