

Показатели аутоиммунного поражения нервной системы при легких черепно-мозговых травмах, полученных больными ревматоидным артритом

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

The indexes of the autoimmune affections of the nervous system during mild cranial traumas of patients with rheumatoid arthritis

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.

Целью работы было изучение лабораторных показателей аутоиммунного поражения нервной системы (НС) при черепно-мозговых травмах (ЧМТ) у больных ревматоидным артритом (РА). Под наблюдением находились 16 пациентов с неврологическими проявлениями РА, получивших легкие ЧМТ. Группу сравнения составили 30 больных РА с поражением НС, не переносивших ее травм. В контрольную группу вошли 30 здоровых лиц. Аутоиммунное поражение НС диагностировали посредством определения иммуноглобулин-синтезирующей активности В-клеток в присутствии церебролизина. Работа подтверждает наличие аутоиммунного компонента в патогенезе ЧМТ и обосновывает необходимость участия в лечении больных РА, получивших ЧМТ, ревматолога или иммунолога. Описанный лабораторный метод определения активности В-лимфоцитов может быть рекомендован в качестве дополнительного способа диагностики поражения НС при РА, наличия и активности аутоиммунного компонента патогенеза ЧМТ у таких больных.

The aim of the work was to study the laboratory indexes of the autoimmune affections of the nervous system during mild cranial traumas (CT) of patients with rheumatoid arthritis (RA). Under the examination there were 16 patients with neurological signs of RA got the mild CT. The group of compare consisted of 30 patients with RA and the nervous system lesions without traumas of it in the life histories. The control group consisted of 30 healthy people. The autoimmune affection of the nervous system was diagnosed by definition of the antibody-synthetic activity of the B-cells over the cerebrolysin. The work confirms presence of the autoimmune component of the CT pathogenesis and gives prove of need of rheumatologist or immunologist participation in the treatment of patients with RA with CT. Described laboratory method of the B-cells activity definition can be recommended as a complementary diagnostic method of the nervous system affections during RA, presence and activity of the autoimmune component of the CT pathogenesis in such patients.

Введение

Наиболее характерным признаком ревматоидного артрита (РА), как следует и из названия болезни, является поражение суставов. Однако у достаточно большой доли пациентов с этим заболеванием можно обнаружить признаки поражения нервной системы [3, 5, 9]. Они могут быть достаточно разнообразными и, в частности, включают элементы вестибулоатактического синдрома, такие как головокружение и шаткость походки. Данные симптомы могут развиваться как вследствие аутоиммунных и ишемических процессов в самом головном мозге, так и в результате вовлечения в патологический процесс шейного отдела позвоночника и анемии [3, 5, 10]. Вероятно, что сочетание указан-

ных атактических признаков с нарушением локомоторной функции вследствие артрита приводит к увеличению риска падений и травматизации у больных РА. Понятно, что часть таких повреждений может быть и в виде черепно-мозговых травм (ЧМТ).

Исследователями показано, что травматические поражения головного мозга имеют сложный многокомпонентный патогенез, включающий воспалительные процессы, апоптоз, нарушение гистологической целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [7, 8]. Не последнюю роль в механизме развития неврологических проявлений ЧМТ играют и аутоиммунные процессы, запускаемые как попаданием элементов нервной ткани в кровь в ре-

зультате травмы, так и повышенной проницаемостью ГЭБ [4]. Однако также хорошо известно, что в поражении нервной системы при РА большое значение имеет аутоиммунный компонент [6]. Учитывая последнее, можно предположить, что у больных РА при получении ЧМТ могут быть отмечены изменения активности иммунной системы, направленной против собственной нервной ткани.

Целью настоящей работы стало изучение лабораторных показателей аутоиммунного поражения нервной системы при ЧМТ у больных РА.

Материал и методы

Под наблюдением находились 16 больных (2 мужчин, 14 женщин) с неврологическими проявлениями РА, получивших легкую ЧМТ, в возрасте от 18 до 39 лет. Все они были госпитализированы в отделение нейрохирургии Ошской областной объединенной клинической больницы. Диагноз РА устанавливался ревматологом на основании критериев Американской коллегии ревматологов пересмотра 2002 г. [6]. Степень активности патологического процесса, характер течения, клинко-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, быстро прогрессирующее течение отмечалось у 13 человек, медленно прогрессирующее течение у 3. У всех больных был выявлен полиартритический вариант РА, у 14 обследованных констатирован серопозитивный, а у 2 — серонегативный 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 амбулаторных картах и (или) в выписках из историй болезни. Патология ЦНС отмечалась в виде следующих неврологических

синдромов: пирамидная недостаточность у 9 больных; экстрапирамидный симптомокомплекс у 4, вегетативные расстройства у 7 человек; астенический синдром имел место у всех пациентов, у 2 больных поражение нервной системы 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 больных 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 2-го).

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

Группу сравнения составили 30 больных РА с поражением нервной системы, 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 трижды: на 2, 10 и 30-й дни после ЧМТ. В течение этого времени пациенты получали одинаковое медикаментозное лечение, включавшее нейро-

протективную и ноотропную терапию, борьбу с отеком мозга, малые дозы бензодиазепинов и базисную терапию 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 лиц, 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 выводением *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

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

Из представленной таблицы видно, что у больных РА с поражением нервной системы, не переносивших ее травм, показатель ЦАВЛ был достоверно выше, чем у здоровых лиц. Также в этой группе обследованных достоверно больше пациентов имели положительный результат проводимого лабораторного теста, чем среди здоровых, ни у одного из которых не было патологически высоких цифр ЦАВЛ.

При сравнении результатов исследования ЦАВЛ в контрольной и основной группах отмечалось достоверное повышение уровня показателя в последней. Такая разница сохранялась на протяжении всех 30 дней наблюдения.

Более интересным представляется сравнительный анализ показателей ЦАВЛ у больных РА с поражением нервной системы, получивших ЧМТ и не имевших таковой. Так, на 2-й день после травмы уровни изучаемого показателя у пациентов основной группы достоверно не отличались от цифр группы сравнения. Однако уже на 10-й день от получения ЧМТ результаты исследования ЦАВЛ у больных РА были значительно выше, чем у пациентов без травм нервной системы в анамнезе. И даже через 30 дней после ЧМТ в основной группе уровни ЦАВЛ остаются достоверно выше, чем в группе сравнения.

Такие результаты, вероятно, объясняются тем, что у больных с неврологическими проявлениями РА, изначально имеющих популяцию сенсibilизированных к ткани нервной системы В-лимфоцитов [9], активность последних резко возрастает при травме мозга из-за попадания в кровь элементов нервной ткани, являющихся аутоантигенами.

С другой стороны, при сравнении результатов исследования ЦАВЛ у больных основной группы в динамике можно отметить определенные колебания. Так, максимальные уровни изучаемого показателя были зафиксированы на 10-й день после травмы. К 30-му дню наблюдения активность В-клеток значительно снизилась, но

Юсупов Ф.А., Грошев С.А., Каримов У.А. Показатели аутоиммунного поражения нервной системы при легких ЧМТ...

все же осталась достоверно большей, чем через сутки после ЧМТ.

Показатели ЦАВЛ в обследованных группах

Группа	Абс.	M ± m, усл. ед.	Положительный результат		T, p
			Абс.	%	
Здоровые лица	30	159,4 ± 0,87	0	0	T ₁ = 0,44; p ₁ > 0,05
Группа сравнения	30	168,4 ± 0,58***	27	90,0	T ₂ = 11,13; p ₂ < 0,001
Основная группа: на 2-й день после ЧМТ	16	168,7 ± 0,36***	15	93,8	T ₃ = 2,18; p ₃ < 0,05
10-й день после ЧМТ	16	176,3 ± 0,41***	16	100,0	T ₄ = 13,82; p ₄ < 0,001
30-й день после ЧМТ	16	170,1 ± 0,52***	15	93,8	T ₅ = 2,22; p ₅ < 0,05 T ₆ = 9,39; p ₆ < 0,001

Примечание. Разница между показателями больных основной группы и больных группы сравнения: T₁ и p₁, T₂ и p₂, T₃ и p₃ – разница между показателями больных основной группы на 2-й, 10-й, 30-й день после ЧМТ соответственно; T₄ и p₄ – разница между показателями больных основной группы на 2-й день после ЧМТ и этих же больных на 10-й день после ЧМТ; T₅ и p₅ – разница между показателями больных основной группы на 2-й день после ЧМТ и этих же больных на 30-й день после ЧМТ; T₆ и p₆ – разница между показателями больных основной группы на 10-й день после ЧМТ и этих же больных на 30-й день после ЧМТ; * – достоверно по сравнению со здоровыми (***) – p < 0,001).

Указанные динамические изменения скорее всего связаны с тем, что в первые дни после травмы участие всех ее патогенетических аспектов, включая воспалительную реакцию и увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера, приводит к максимальной сенсibilизации В-лимфоцитов к нервной ткани. Затем проводимое медикаментозное лечение достигает клинического эффекта, основанного, в частности, и на уменьшении интенсивности локального воспаления в ткани мозга, и на стабилизации барьерных структур между кровью и нервной тканью. Это отражается и на аутоиммунной активности В-клеток, несколько понижая ее.

Полученные результаты согласуются с данными других ученых, указывающими на разнообразные иммунологические изменения при ЧМТ [4, 8].

Заключение

Результаты проведенного исследования указывают на несколько важных моментов. Во-первых, данная работа еще раз подтверждает наличие аутоиммунного компонента в патогенезе ЧМТ. Во-вторых, было показано, что при проведении стандартной медикаментозной терапии активность аутоиммунного поражения нервной системы при ее травме хоть и снижается, но не достигает исходного уровня. Последнее заключение обосновывает необходимость участия в ле-

чении больных РА, получивших ЧМТ, ревматолога или иммунолога, которые смогли бы ввести в комплекс лечебных мероприятий иммуномодулирующий компонент. И, наконец, описанный лабораторный метод определения активности В-лимфоцитов может быть рекомендован в качестве дополнительного способа диагностики поражения нервной системы при РА, наличия и активности аутоиммунного компонента патогенеза ЧМТ у таких больных.

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 3-го съезда нейрохирургов России. 2002. С. 17.
5. Грачёв Ю.В. Неврологические проявления системных ревматических заболеваний // Неврологич. журн. 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:

Материалы 5-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии»

- Дис. ... канд. мед. наук. Астана, 2007. 124 с.
8. *Мидленко А.И.* Острый период сотрясения головного мозга у детей (клинико-иммунологическая диагностика и иммунокорректирующая 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. *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.