

УДК 616.831-005.4:612.017.2:616-002.1: 616-08-039.73

СОЛОДОВНИКОВА Ю.О.¹, ТОРБИНЬСКА І.Л.², СОН А.С.¹¹ Одеський національний медичний університет² КУ МКЛ № 1 м. Одеси

НЕЙРОІМУННІ ЗМІНИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ У ХВОРИХ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Резюме. Інтенсивні деструктивні процеси речовини головного мозку, що розвиваються при ішемічному інсульті, супроводжуються порушенням проникності гематоенцефалічного бар'єра, що призводить до розвитку автоімунних реакцій, реакції локального запалення.

Вивчення особливостей імунного статусу, а також впливу лікарських препаратів на динаміку імунопатологічних реакцій у хворих у гострому періоді ішемічного інсульту дозволить наблизитися до розуміння патогенезу гострої церебральної ішемії й обґрунтувати необхідність застосування препаратів з імунорегулюючою дією в даній категорії хворих.

Ключові слова: ішемічний інсульт, нейроімунологія, нейроімунокорекція.

Вивчення особливостей імунного статусу, а також впливу лікарських препаратів на динаміку імунопатологічних реакцій у хворих у гострому періоді ішемічного інсульту (ІІ) дозволяє наблизитися до розуміння патогенезу гострої церебральної ішемії. Формування індивідуальної імунологічної неспроможності у хворих із гострою цереброваскулярною патологією й сучасні підходи до різних видів імунорегулюючої терапії роблять актуальним проведення комплексної терапії з метою корекції розладів неспецифічної резистентності, профілактики й лікування вторинних гнійно-септичних ускладнень.

Нині інтерес до вивчення патології імунної системи при ураженнях центральної нервової системи надзвичайно великий [6]. На думку провідних дослідників, важливу роль у патогенезі ішемії мозку відіграє підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра. Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) супроводжується порушенням функції гематоенцефалічного бар'єра, а іноді й розвивається внаслідок цього [1]. У наш час визнаним є факт, що мозок не повністю відмежований від ефекторних клітин імунної системи. Активовані лімфоцити проникають у тканину мозку, беручи участь в імунологічному захисті, при патології — у розвитку автоімунних реакцій і захворювань. Теорія про автоімунне ушкодження мозку пояснює прогресивність його ураження у частини хворих після перенесеного ГПМК [4]. Нервова та імунна системи виконують спільну функцію збереження динамічного гомеостазу в організмі. Взаєморегуляція систем забезпечує надійність їх спільної діяльності. У той же час вона визначає ризик розвитку

функціональних розладів загальної системи при первинному порушенні будь-якої однієї. Такі розлади логічно визначати як дисрегуляторну патологію, патогенез якої може бути пов'язаний із первинно-нервовими і/або імунними механізмами [7].

Нещодавні дослідження [3, 8, 11–13] показали, що ішемічні процеси головного мозку, з одного боку, індукують тривалу депресію клітинного імунітету. З іншого боку, церебральна ішемія є пусковим механізмом для гострого запалення, що підсилює неврологічний дефіцит та збільшує розмір зони ішемії [9, 10, 15]. Зміни імунної відповіді відіграють основну роль у розвитку інфекційних ускладнень [2]. Розвиток інфекційно-запальних ускладнень істотно погіршує прогноз, збільшує тяжкість перебігу інсульту й вимагає використання препаратів, що справляють не тільки нейропротективний, але й імунорегулюючий ефект [14].

У зв'язку з цим проблеми пошуку ефективних методів впливу на патологічні ланки порушення імунітету при ІІ зберігають свою актуальність.

На цей момент розроблені принципи імунорекції, що базуються на застосуванні цілого ряду препаратів, у тому числі з досить різноспрямованою дією [5]. Імунорекція являє собою вплив на патологічно змінену імунну систему з метою її стимуляції або послаблення [7].

Мета — вивчити динаміку нейроімунних порушень у гострому періоді ІІ.

© Солодовнікова Ю.О., Торбинська І.Л., Сон А.С., 2013

© «Міжнародний неврологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Матеріали та методи

Були обстежені в динаміці 53 хворі, яких розподілили на 3 групи. 1-ша група — 21 хворий ($63,2 \pm 4,7$ року) у гострому періоді II в каротидному басейні, які отримували Кортексин по 10 мг внутрішньом'язово протягом 10 днів; 2-га група — 14 хворих ($61,4 \pm 5,8$ року) в гострому періоді II в каротидному басейні, які отримували Кортексин по 10 мг внутрішньом'язово протягом 21 дня; 3-тя група — 18 пацієнтів того ж віку без клінічних проявів цереброваскулярних захворювань.

Критерії включення: чоловіки віком 50–69 років; перше в житті гостре порушення мозкового кровообігу; локалізація вогнища ішемії в каротидному басейні, верифікована за допомогою КТ/МРТ; відсутність гострих або загострення хронічних запальних захворювань упродовж 1 місяця до появи симптомів II. Програма дослідження включала проведення клінічного обстеження пацієнтів, використання параклінічних методів дослідження (КТ/МРТ, УЗД судин головного мозку, ЕКГ), оцінку неврологічного статусу за NIHSS, розгорнуту імунограму (дослідження рівнів мембранних лімфоцитарних маркерів — CD7+, CD16+, CD25+, CD95+, CD54+, CD38+). Рівень CD досліджували за допомогою імуноферментного РАР-методу.

Оцінка динаміки неврологічного та імунного статусу виконувалася тричі: у 1-шу добу від моменту розвитку ГПМК — при надходженні хворого в стаціонар, у 8-му — 10-ту і 21-шу добу.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica 5.0.

Результати та їх обговорення

Як видно з даних, наведених на рис. 1–3, вміст лімфоцитарних маркерів CD7+, CD16+, CD25+, CD95+, CD54+, CD38+ у хворих як 1-ї, так і 2-ї груп відрізнявся від значень контрольної групи упродовж усього гострого періоду II. Дані показники свідчать про те, що навіть у хворих у найгострішому періоді II спостерігаються ознаки гострої запальної реакції, активація апоптичних процесів, метаболічні зміни, що мають стійкий у часі характер.

Під час дослідження було виявлено вірогідне підвищення абсолютного вмісту CD7+ лімфоцитів. Так, у 1-й групі вміст відрізнявся від значень контрольної групи ($p \leq 0,01$) у 1-шу — 3-тю добу майже в 6 разів і становив відповідно $576,2 \pm 67,4$ кл/мкл, а у хворих 2-ї групи — майже в 5 разів ($532,3 \pm 62,6$ кл/мкл). При подальшому спостереженні відмічалася поступове зменшення цього показника, більш суттєве у 2-й групі, у якій хворі отримували Кортексин упродовж усього періоду дослідження. Так, на 8-му — 10-ту добу спостереження вміст CD7+ лімфоцитів у хворих 1-ї групи становив $468,4 \pm 56,8$ кл/мкл ($p \leq 0,05$), у хворих 2-ї групи — $456,7 \pm 59,2$ кл/мкл. Наприкінці дослідження вміст CD7+ лімфоцитів у хворих 2-ї групи був вірогідно нижчим ($p < 0,01$), ніж у хворих 1-ї групи, та наблизився до верхньої межі норми для цього показника ($215,1 \pm 38,4$ кл/мкл).

Вміст CD16+ лімфоцитів відрізнявся від значень контрольної групи ($p \geq 0,1$) упродовж усього періоду спостереження і становив відповідно $175,7 \pm 47,4$ кл/мкл у хворих 1-ї групи та $189,4 \pm 52,6$ кл/мкл — у хворих 2-ї групи та мав тенденцію до збільшення в обох групах упродовж першого тижня II: у хворих 1-ї групи — $225,4 \pm 67,2$ кл/мкл, у хворих 2-ї групи — $218,7 \pm 69,3$ кл/мкл. У той же час виявлене зниження цього показника до 21-ї доби, а вміст CD16+ лімфоцитів у хворих 1-ї групи був вищим ($p \geq 0,1$), ніж у хворих 2-ї групи.

В обох групах дослідження виявлено значне перевищення рівнів CD25+, CD95+, CD54+, CD38+ порівняно з нормою, а відповідні показники контрольної групи в деякі періоди спостереження було перевищено у 3–6

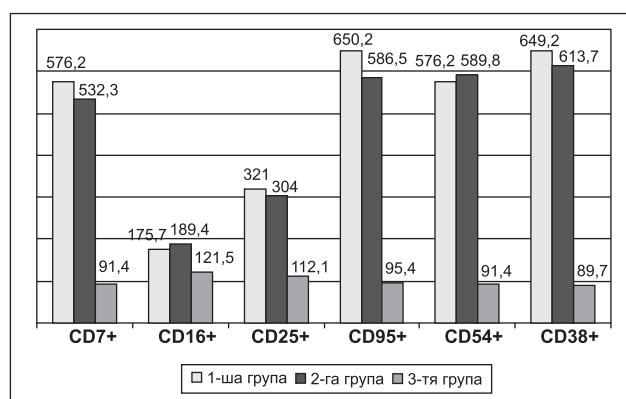


Рисунок 1. Рівень лімфоцитарних маркерів CD у 1-шу — 3-тю добу ГПМК

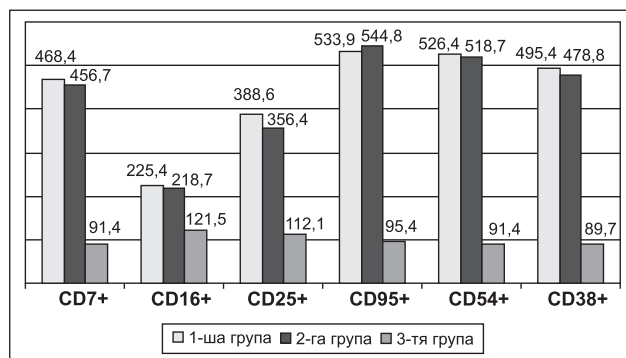


Рисунок 2. Рівень лімфоцитарних маркерів CD на 8-му — 10-ту добу ГПМК

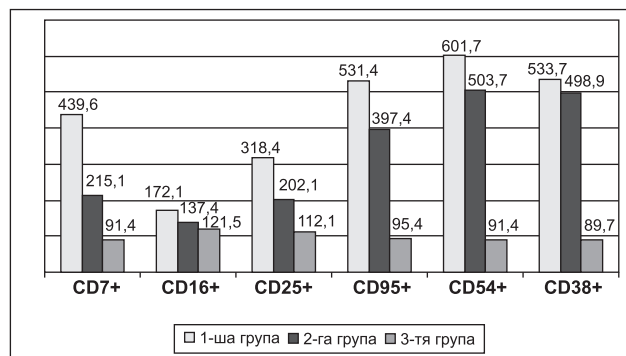


Рисунок 3. Рівень лімфоцитарних маркерів CD на 21-шу добу ГПМК

разів. Проведеним дослідженням встановлено вірогідне збільшення відносної кількості CD25+ лімфоцитів (активованих, які експресують α -ланцюг рецептора інтерлейкіну-2), що свідчить про бурхливий розвиток ранніх активаційних реакцій лімфоцитів у хворих у гострому періоді II. Так, уміст активованих лімфоцитів із фенотипом CD25+ в обох групах хворих був вірогідно вищим ($p < 0,01$) за показники контрольної групи і становив відповідно $321,0 \pm 67,3$ кл/мкл (1-ша група) та $304,4 \pm 58,6$ кл/мкл (2-га група) в 1-шу — 3-тю добу ГПМК, із вірогідним підвищенням на 8-му — 10-ту добу до $388,6 \pm 54,7$ кл/мкл у хворих 1-ї групи та до $356,4 \pm 59,8$ кл/мкл — у хворих 2-ї групи. При подальшому спостереженні відмічалось зниження вмісту CD25+ лімфоцитів, так що результати 2-ї групи наблизились до верхньої межі норми для даного показника — відповідно $318,4 \pm 4,8$ кл/мкл та $202,1 \pm 34,6$ кл/мкл у хворих 1-ї та 2-ї груп.

Уміст активованих лімфоцитів, які експресують FAS-рецептор та готові до апоптозу, також залежав від періоду хвороби і був найвищим у найгострішому періоді II. Це може бути пов'язане з високою концентрацією у сироватці крові хворих прозапальних цитокінів, проведенням інтенсивної медикаментозної терапії. Відносний уміст активованих CD95+ лімфоцитів був вірогідно вищим за показники контрольної групи в обох групах хворих упродовж усього періоду спостереження і становив: $650,2 \pm 79,5$ кл/мкл — $586,5 \pm 71,4$ кл/мкл у 1-шу — 3-тю добу ГПМК; $533,9 \pm 69,9$ кл/мкл — $544,8 \pm 72,8$ кл/мкл у 8-му — 10-ту добу ГПМК; $531,4 \pm 56,7$ кл/мкл — $397,7 \pm 41,5$ кл/мкл на 21-шу добу ГПМК у 1-ї та 2-ї групах відповідно. При цьому вміст даної субпопуляції лімфоцитів у найгострішому періоді захворювання був вірогідно вищим ($p < 0,01$), ніж наприкінці гострого періоду. До того ж рівень CD95+ лімфоцитів у 2-ї групі наприкінці дослідження був вірогідно ($p < 0,01$) нижчим, ніж у 1-ї групі.

Абсолютна кількість лімфоцитів, які експресують молекулу адгезії ICAM-1 (CD54+) була в 6 разів більшою ($576,2 \pm 69,8$ кл/мкл — у 1-ї групі; $589,8 \pm 73,2$ кл/мкл — у 2-ї) у хворих у найгострішому періоді II порівняно з контрольною групою та зберігалася на майже незмінному рівні в обох групах упродовж усього періоду дослідження (рис. 1–3), що може свідчити про глибокі порушення процесів міжклітинної взаємодії імункомпетентних клітин у гострому періоді II.

Уміст CD38+ лімфоцитів, що відображає зміни обміну Ca^{2+} , значно перевищував показники контрольної групи ($p \leq 0,01$) протягом усього періоду спостереження і становив відповідно $649,2 \pm 47,4$ кл/мкл у хворих 1-ї групи та $613,7 \pm 52,6$ кл/мкл — у хворих 2-ї групи та мав тенденцію до незначного ($p \geq 0,1$) зменшення в обох групах при подальшому спостереженні. Наприкінці гострого періоду II вміст CD38+ становив: у хворих 1-ї групи — $533,7 \pm 47,2$ кл/мкл; у хворих 2-ї групи — $498,9 \pm 48,4$ кл/мкл.

При дослідженні динаміки неврологічного статусу вірогідних відмінностей між даними 1-ї та 2-ї груп нами не знайдено (рис. 4).

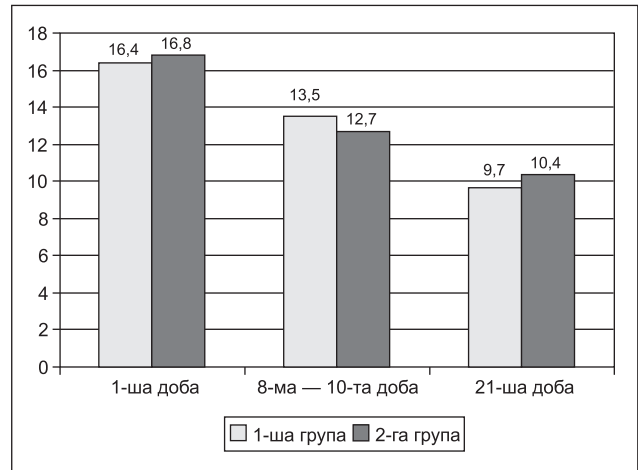


Рисунок 4. Динаміка неврологічного статусу за NIHSS (бали)

ВИСНОВКИ

- Імунологічними особливостями гострого періоду II є бурхливий розвиток активаційних процесів у лімфоцитах, що супроводжується збільшенням вмісту лімфоцитарних маркерів CD7+, CD16+, CD25+, CD95+, CD54+, CD38+.
- Разом із системною запальною відповіддю при II виникають виражені зміни регуляторних маркерів метаболізму, активація апоптозу, аутоімунні реакції.
- Реакція імунної системи при II має ранній і в той же час стійкий характер: імунні порушення виникають уже в перші години захворювання і зберігаються впродовж усього гострого періоду.
- Застосування Кортексину у хворих у гострому періоді II сприяє нормалізації нейроімунних порушень.
- Отримані дані дають підставу для дослідження можливості, необхідності і безпечності застосування препаратів з імункоригуючою дією у хворих у гострому періоді II.

Список літератури

- Грудень М.А. Участие аутоантител к факторам апоптоза HTOF и S-100 в развитии артериальной гипертензии и атеротромботического инсульта / Е.И. Елистратова, И.С. Денешук // *Нейроиммунология*. — 2003. — Т. 1, № 2. — С. 41-42.
- Журавель Т.В. Обоснование нейроиммунопротективной терапии в комплексе восстановительного лечения больных ишемическим инсультом / Т.В. Журавель, Л.Ф. Чернецова // *Аллергология и иммунология*. — 2005. — Т. 6, № 2. — С. 176.
- Земсков А.М. Типовые реакции иммунной системы при различных патологических процессах / А.М. Земсков, М.А. Земсков, В.И. Золотедов, Ю.Г. Притулина, В.И. Болотских // *Журнал теоретической и практической медицины*. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 6-12.
- Магаева С.В. Нейроиммунофизиология / С.В. Магаева, С.Г. Морозов. — М.: НИИ биофизики РАМН, 2005. — 158 с.
- Скворцова В.И. Участие аутоиммунных механизмов в развитии ишемического повреждения головного мозга / В.И. Скворцова и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2005. — № 8. — С. 39-41.

6. Сон А.С. Оптимізація якості надання медичної допомоги хворим з мозковим інсультом / А.С. Сон, Ю.О. Солодовникова // Український неврологічний журнал. — 2010. — Т. 18, № 3(64). — С. 106.

7. Современное состояние вопроса нейроиммунных взаимодействий и их нарушений у больных в остром периоде ишемического инсульта / А.С. Сон, Ю.А. Солодовникова, А.Н. Макаренко, И.Л. Торбинская // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. — 2009. — Т. 5, № 1–2. — С. 89–95.

8. Черенько Т.М. Клініко-патогенетичне обґрунтування корекції запально-нейроімунних порушень у хворих з ішемічним інсультом / Т.М. Черенько // Дис... д-ра мед. наук: 14.01.15. — Київ, 2008. — 336 с.

9. Шишкина А.А. Особенности течения гнойно-воспалительных осложнений при инсульте и их иммунокоррекция / А.А. Шишкина // Дис... канд. мед. наук: 14.00.13. — Москва, 2005. — 158 с.

10. A randomised phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke patients / H.C. Emsley, C.J. Smith, R.F. Georgiou

et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2005. — Vol. 76. — P. 1366–1372.

11. *Acute Stroke Therapy by Inhibition of Neutrophils (ASTIN): an adaptive dose-response study of UK-279, 276 in acute ischemic stroke* / M. Krams, K.R. Lees, W. Hacke et al. // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34. — P. 2543–2548.

12. Chamorro A. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression / A. Chamorro, X. Urra, A.M. Planas // *Stroke*. — 2007. — № 38. — P. 1097–1103.

13. Hayashi T. Ischemic neuronal cell death and organelle damage / T. Hayashi, K. Abe // *Neurological Resurge*. — 2004. — № 26. — P. 827–834.

14. Hedley C.A. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts / C. Hedley, A. Emsley, Stephen J. Hopkins // *The Lancet Neurology*. — 2005. — V. 7(4). — P. 341–353.

15. Petrovsky N. Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction / N. Petrovsky // *Immunol. Cell. Biol.* — 2001. — Vol. 79(4). — P. 350–357.

Отримано 10.10.12 □

Солодовникова Ю.О.¹, Торбинская И.Л.², Сон А.С.¹

¹ Одесский национальный медицинский университет

² КУ ГКБ № 1 г. Одессы

НЕЙРОИММУННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Резюме. Интенсивные деструктивные процессы вещества головного мозга, развивающиеся при ишемическом инсульте, сопровождаются нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, что приводит к развитию аутоиммунных реакций, реакции локального воспаления.

Изучение особенностей иммунного статуса, а также воздействия лекарственных препаратов на динамику иммунопатологических реакций у больных в остром периоде ишемического инсульта позволит приблизиться к пониманию патогенеза острой церебральной ишемии и обосновать необходимость применения препаратов с иммунокорригирующим действием у данной категории больных.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нейроиммунология, нейроиммунокоррекция.

Solodovnikova Yu.O.¹, Torbinska I.L.², Son A.S.¹

¹ Odessa National Medical University

² Municipal Institution City Clinical Hospital № 1, Odessa, Ukraine

NEUROIMMUNOLOGICAL CHANGES AND THEIR CORRECTION IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

Summary. Intense destructive processes of brain substance, developing in ischemic stroke, are associated with impaired blood-brain barrier permeability, which leads to the development of autoimmune reactions, local inflammation.

The study of immune status features, and the impact of drugs on the dynamics of immunopathological reactions in patients with acute ischemic stroke, providing insight into the pathogenesis of acute cerebral ischemia, and justify the need for the use of drugs with immunocorrective action in these patients.

Key words: ischemic stroke, neuroimmunology, neuroimmunocorrection.