

ОСОБЛИВОСТІ ПАРАМЕТРІВ ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІШЕМІЧНИЙ ПІВКУЛЬНИЙ ІНСУЛЬТ

©С. І. Шкробот, М. С. Мисула

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

РЕЗЮМЕ. Вивчалися показники клітинного та гуморального імунітету у 82 хворих, що перенесли ішемічний півкульний інсульт. Аналіз виявлених порушень дозволяє стверджувати, що у даних хворих спостерігається достовірне пригнічення клітинного імунітету з одночасною активацією гуморального імунітету. Різноманітність імунологічних змін залежить від віку, статі пацієнтів, термінів післяінсультного періоду та наявності супутньої патології. З метою раннього виявлення імунологічних змін та для оптимізації патогенетично обґрунтованої терапії цієї категорії пацієнтів показано імунологічне обстеження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічний інсульт, імунологічний статус, імуноглобуліни, Т- та В-лімфоцити

Вступ Цереброваскулярні захворювання головного мозку є однією з провідних проблем сучасної неврології [5]. Інсульти входять в число найбільш поширених неврологічних хвороб. Про актуальність проблеми гострих порушень мозкового кровообігу свідчить високий рівень розповсюдженості, а також те, що вони все частіше стають причиною інвалідизації та смертності населення [8].

Захворюваність на мозковий інсульт, у середньому, в економічно розвинених країнах становить 200 випадків на 100 тис. населення в рік, в Україні – близько 270 випадків на 100 тис. населення. В українській популяції гостре порушення мозкового кровообігу зустрічається майже втричі частіше, ніж інфаркт міокарда [7].

Дослідження наприкінці ХХ століття значно розширили уявлення про патогенетичні механізми гострих судинних захворювань мозку [4, 15]. Зокрема, доведена певна патогенетична роль нейроспецифічних імунних змін в еволюції інфаркту мозку і відтермінованому формуванню ряду деструктивних змін нервової тканини [2, 6, 10].

В наукових пошуках останніх років було встановлено, що обов'язковими патогенетичними ланками інсульту при артеріальній гіпертензії є імунний дисбаланс та гіперсимпатикотонія, яка в умовах зриву мозкової авторегуляції сприяє формуванню церебрального вазоспазму та погіршенню перфузії тканин мозку [14].

В умовах церебральної ішемії значно збільшується концентрація таких антигенів, як нейронспецифічна енолаза, основний білок мієліну та інші, порушується прохідність гематоенцефалічного бар'єру. Доведено, що відразу після інсульту антигени ЦНС можна виявити в тканині шийних лімфовузлів. Антигени ЦНС та лімфоцити сприяють розвитку автоімунної відповіді у післяінсультному періоді [12].

Відтерміноване пошкодження тканини мозку після фокальної ішемії пов'язане з процесами апоптозу, змінами астро- і мікрогліального клітинного

пулу, локальним запаленням в зоні інфаркту, порушенням мікроциркуляції і проникності гематоенцефалічного бар'єру [9, 11]. Ці процеси викликають довготривалі генералізовані зміни нейроімунної системи, патогенетично зв'язані з формуванням трофічної дисфункції тканини мозку і можливості нейронних сіток до модифікації або нейропластичності [16].

Відомим є той факт, що структури гіпоталамуса, гіпокампа, мигдалин, середнього мозку, блакитної ділянки беруть участь у реакції на імуноген [17]. На перебіг запального процесу, дистрофічних та репаративних процесів у мозку впливають порушення в системі імунітету. Так, активовані антигеном Т- і В-лімфоцити проникають через гематоенцефалічний бар'єр за допомогою молекул адгезії, експресованих на ендотелії судин головного мозку. Імунокомпетентні клітини (макрофаги, Т- і В-лімфоцити, нейтрофіли) взаємодіють з антигенпрезентуючими клітинами мозку (мікроглією, астроглією), які індукують специфічну імунну відповідь [1, 13].

При вивченні стану нейроімунної активації за плазмовим вмістом рівнів медіаторів симпатичної нервової системи, трансформуючого фактора росту $\beta 1$ і сироваткових цитокінів у хворих з артеріальною гіпертензією, що перенесли ішемічний інсульт, були встановлені виражені процеси нейроімунної активації, що проявлялись дисбалансом імунних реакцій [3].

Отже, запально-деструктивний процес в центральній нервовій системі супроводжується зміною стану імунної системи, розвитком імунодисбалансу різного ступеня вираженості.

Мета дослідження. Вивчення клінічних особливостей та параметрів імунного статусу пацієнтів, які перенесли ішемічний півкульний інсульт. Для досягнення мети ми використовували клініко-неврологічні та лабораторні методи дослідження.

Матеріал і методи дослідження. Було проведено обстеження 81 хворого, що перенесли

ішемічний півкульний інсульт. II у правій СМА перенесли 37 (46 %), у лівій СМА – 44 пацієнти (54 %). Серед обстежуваних було 59 осіб чоловічої статі (73 %), та 22 особи жіночої статі (27 %). Пацієнти були віком від 42 до 71 років (середній вік склав $56 \pm 2,7$ роки). Найчисельнішою була група хворих середнього віку (45 – 59 років) – 48 осіб (56 %), хворих молодого віку (до 45 років) було 8 (10 %), похилого віку (старше 60 років) – 25 (34 %). Вперше церебральний інсульт перенесли 90 % хворих, повторно – 10 %. За тривалістю післяінсультного періоду хворих, що перенесли ІПІ поділили на 4 групи (I – до 6 місяців, II – від 6 до 12, III – 1–3 роки, IV – понад 3 роки). I групу становили 21 (26 %), II – 20 (25 %), III – 26 (32 %), IV – 14 (17 %) пацієнтів. Групу контролю склали 20 здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю з досліджуваними пацієнтами.

Кількість CD_3 , CD_4 , CD_8 , CD_{16} , CD_{22} визначали методом імунофлуоресценції за допомогою набору моноклональних та поліклональних антитіл.

Оцінка гуморальної ланки імунітету проводилася за допомогою визначення концентрації Ig у сироватці (тест Манчіні).

Циркуючі імунокомплекси визначали за методикою Гашкової та співавторів [1986 р.].

Результати й обговорення. Нами було проаналізовано зміни імунного статусу шляхом визначення абсолютної кількості Т-лімфоцитів, показників їх регуляторної ланки (Т-хелпери, Т-супресори), рівня В-лімфоцитів, імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів (табл. 1, 2). Групу контролю становили 20 здорових осіб аналогічного віку.

Таблиця 1. Показники клітинного імунітету у хворих після перенесеного ішемічного інсульту

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі після перенесеного ІІ (n=81)
Т – загальні (CD_3), %	64,621 \pm 4,800	42,463 \pm 4,398*
Т – хелпери (CD_4), %	39,213 \pm 3,101	29,429 \pm 3,102*
Т – супресори / кілери (CD_8), %	20,310 \pm 2,104	12,964 \pm 2,027*
NK (CD_{16}), %	13,211 \pm 1,471	10,810 \pm 1,753*

Примітка: * – достовірність між показниками контрольної групи і хворими після перенесеного ІІ ($p < 0,01$).

Таблиця 2. Показники гуморального імунітету у хворих після перенесеного ІПІ

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі після перенесеного ІІ (n=81)
В – лімфоцити (CD_{22}), %	9,100 \pm 0,277	11,083 \pm 1,301*
Ig G, г/л	8,180 \pm 0,418	11,302 \pm 1,488*
Ig A, г/л	1,811 \pm 0,183	2,230 \pm 0,725*
Ig M, г/л	1,524 \pm 0,103	2,926 \pm 1,060*
ЦІК, ум.од.	62,561 \pm 1,156	311,000 \pm 177,569*

Примітка: * – достовірність між показниками контрольної групи і хворими після перенесеного ІІ ($p < 0,01$).

Проаналізувавши показники імунного статусу після перенесеного ІІ ми встановили, що мінімальні показники клітинного імунітету (табл. 1) зафіксовано у пацієнтів, які перенесли інсульт від 6 до 12 місяців тому. Зважаючи на вік хворих, найменші значення даних показників виявлено у віці від 45 років і старше, окрім NK – клітин, рівень яких був найнижчим у хворих до 45 років. Залежно від статі пацієнтів, різниці в показниках клітинного імунітету виявлено не було.

Аналіз рівня В-лімфоцитів (табл. 2) виявив тенденцію до його підвищення у всіх групах, проте, більше вираженого у пацієнтів з тривалістю післяінсультного періоду від 6 до 12 місяців, у молодшої вікової категорії і переважно у осіб чоловічої статі ($p < 0,01$).

При аналізі рівня імуноглобулінів було виявлено наступні закономірності. Імуноглобуліни класу G більш активно реагували (збільшувались) у пацієнтів старшого та похилого віку, а імуноглобу-

ліни класів А та М – у молодшої вікової категорії. Концентрація імуноглобуліну М була дещо вищою у хворих, які перенесли ІІ до 6 місяців та 1–3 роки тому.

Елімінуючу функцію імунної системи оцінювали за показниками циркулюючих імунних комплексів, рівень яких був найбільшим у пацієнтів старшого та похилого віку, у осіб жіночої статі та у терміні після перенесеного інсульту до 6 місяців та 1–3 роки тому.

При аналізі зміни параметрів імунного статусу з урахуванням наявності супутньої патології внутрішніх органів було встановлено достовірне зменшення Т – загальних лімфоцитів та їх субпопуляцій у хворих, які перенесли ІІ та мають супутню патологію, порівняно з контрольною групою та з хворими, які перенесли ішемічний інсульт, але не мають супутньої патології. Показники NK-клітин у хворих обох груп були достовірно ($p < 0,05$) нижчими за контрольні значення, проте практично не відрізня-

лися між собою. Рівень В-лімфоцитів був дещо вищим у групі хворих без супутньої патології. Незначно вищими були значення імуноглобулінів А, М та G за умови наявності супутньої патології, проте ця різниця не мала достовірного характеру. Дані ЦІК були достовірно вищими у хворих з супутньою патологією.

Висновки. У хворих, які перенесли ішемічний півкульний інсульт, встановлено достовірне ($p < 0,01$) пригнічення клітинного імунітету з одночасною активацією гуморального імунітету. В результаті проведеного дослідження у хворих після

інсульту встановлено залежність імунологічних змін від віку пацієнтів, статі, термінів післяінсультного періоду а також наявності супутніх захворювань.

З метою раннього виявлення імунологічних змін та для оптимізації патогенетично обґрунтованої терапії цій категорії пацієнтів показане імунологічне обстеження.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективним є дослідження імунологічного статусу у хворих, що перенесли ішемічний півкульний інсульт для удосконалення тактики та створення нових методів лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Нейротропные естественные аутоантитела класса IgG в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом / В. В. Алферова, А. Б. Гехт, А. Б. Полетаев [и др.] // Ж. неврол. и психиатр. – 2008. – № 1. – С. 56–60.
2. Боголепова А. Н. Проблема нейропластичности в неврологии / А. Н. Боголепова, Е. И. Чуканова // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 8. – С. 69–72.
3. Волошина И. Н. Состояние нейроиммунной активации у больных, перенесших ишемический инсульт / И. Н. Волошина // Міжнародний неврологічний журнал. – 2011. – № 8. – С. 22–26.
4. Волошин П. В. Концепція ролі імунонейроендокринної ланки в етіопатогенезі сучасних форм нервової та психічної патології / П. В. Волошин, Т. М. Воробйова, В. В. Гейко // Укр. вісник психоневрології. – 2006. – Т. 14, вип. 3 (48). – С. 5–9.
5. Ганнушкина И. В. Патофизиология нарушений мозгового кровообращения. – В кн.: Очерки ангионеврологии. – М.: Атмосфера. – 2005. – С. 21–39.
6. Гусев Е. И. Участие аутоиммунных реакций в формировании трофической дисфункции и повреждение ткани мозга. – В кн.: Ишемия головного мозга / Гусев Е. И., Скворцова В. И. – М.: Медицина. – 2001. – С. 130–154.
7. Дзяк Л. А. Инсульт у молодых пациентов / Л. А. Дзяк, Е. С. Цуркаленко // Здоров'я України. – 2009. – № 5 (1). – С. 12–15.
8. Мищенко Т. С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний в Украине / Т. С. Мищенко // Практична ангионеврологія. – 2009. – № 1/1. – С. 5.
9. Состояние иммунной системы пациентов с ишемическим инсультом при транскраниальной электромагнитной стимуляции / Петров А. М., Столяров И. Д., Огурцов Р. П. [и др.] // Физиол. Чел. – 1999. – Т. 25, № 5. – С. 53–58.
10. Цимбалюк В. І. Порушення цитокіно-імунного статусу у хворих з наслідками ішемічного інсульту в різні періоди реабілітації / В. І. Цимбалюк, М. С. Бровченко // Укр. мед. часопис. – 2006. – № 4(48). – С. 141–144.
11. Чернецова Л. Ф. Клинико-иммунологические параллели у больных ишемическим инсультом на этапе ранней реабилитации / Л. Ф. Чернецова, Т. В. Журавель. // Цитокины и воспаление – 2006. – № 3. – С. 35–38.
12. Brain antigens in functionally distinct antigen-presenting cell populations in cervical lymph nodes in MS and EAE / M. van Zwam, R. Huizinga, M. J. Melief [et al.] // J. Mol. Med. – 2009.
13. Induction of immunologic tolerance to myelin basic protein prevents central nervous system autoimmunity and improves outcome after stroke / J. M. Gee, A. Kalil, M. Thullbery, K. J. Becker // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 1575–1582.
14. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone / E. Hamel // J. Appl. Physiol. – 2006. – Vol. 100. – P. 1059–1064.
15. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke / A. Liesz, E. Suri-Payer, C. Veltkamp [et al.] // Nat. Med. – 2009. Vol. 15. – P. 192–199.
16. Poletaev A. B. Serum anti-S100b, anti-GFAP and anti-NGF autoantibodies of IgG class in healthy persons and patients with mental and neurological disorders / A. B. Poletaev, S. G. Morozov, B. B. Gnedenko // Autoimmunity Rev. – 2003. Vol. 32. – P. 33–38.
17. Trakhtenberg E. F. "Immunology. Neuroimmune Communication" / E. F. Trakhtenberg, J. L. Goldberg Science (New York, N.Y.) 334.6052 (2011): 47-8. Print.

THE PARAMETER PECULIARITIES OF IMMUNE STATUS OF PATIENTS WHO SUFFERED ISCHEMIC HEMISPHERE STROKE

©S. I. Shkrobot, M. S. Mysula

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»

SUMMARY. The indexes of cell and humoral immune reaction of 82 patients who suffered ischemic hemisphere stroke were studied. The obtained results make it possible to confirm that in patients' reaction there is significant suppression of cellular immune and activation of humoral immune activity in the same time. Such immune changes can be related to age, sex and terms of after stroke period or existing pathological processes. The immunological examination is recommended for this category of patients for early investigation of immune changes and for therapy improvement and optimization.

KEY WORDS: ischemic stroke, immune status, immunoglobulins, T- and B-lymphocytes.