

УДК: 616.831-005.4:612.017.1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОГРАММ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ НАЧАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Г.М. Авдей

УО «Гродненский медицинский университет»

Проведена оценка иммунного статуса 197 больных с разными вариантами НПХИМ в зависимости от клинического синдрома.

В результате проведенных исследований при депрессивном синдроме у всех больных с НПХИМ установлены гипериммуноглобулинемия (Ig A, Ig M) и дисбаланс T-иммунитета в виде низкого процента клеток с фенотипом CD4 – у лиц с сочетанными НПХИМ (СНПХИМ) и с фенотипом CD8 – у пациентов с атеросклеротическими НПХИМ (АНПХИМ). При астеноневротических проявлениях у лиц с АНПХИМ и гипертоническими НПХИМ (ГНПХИМ) зарегистрирован рост концентраций CD22 с последующей гипериммуноглобулинемией, а у пациентов с СНПХИМ – уменьшение процента клеток с фенотипом CD4 и преобладание активности B-иммунитета. Сравнительный анализ параметров иммунитета выявил наиболее выраженную супрессию клеточного иммунитета у лиц с АНПХИМ.

Проведенные исследования могут быть полезны в дальнейшем при дифференцированном подходе к иммунокоррекции больных с разными вариантами НПХИМ в зависимости от клинического синдрома.

Ключевые слова: иммунитет, начальные проявления хронической ишемии мозга (НПХИМ).

The assessment of the immune status in 197 patients with different variants of cerebral chronic ischemia initial manifestations (CCIM) depending on a clinical syndrome has been done. On the examinations of the patients with a depressive syndrome hyperimmunoglobulinemia (Ig A, Ig M) and T-immunity imbalance manifested by low % of cells with phenotype CD4 have been determined in patients with combined CCIM and with phenotype CD8 – in patients with atherosclerotic CCIM. The patients with atherosclerotic CCIM and hypertonic CCIM having asthenoneurotic manifestations have shown the growth of CD22 concentration with consequent hyperimmunoglobulinemia and the patients with CCIM have shown imbalance of T-immunity (decrease of CD4) and prevalence of B-immunity activity. The comparative analysis of immunity parameters has revealed the most marked suppression of cellular immunity in patients with atherosclerotic CCIM.

The fulfilled researches may be useful in the differential approach to immunocorrection of patients with different variants of CCIM depending on a clinical syndrome.

Key words: immunity, cerebral chronic ischemia initial manifestations (CCIM).

Клинико-эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о существенной распространенности начальных проявлений хронической ишемии мозга (НПХИМ). При этом обращает на себя внимание тот факт, что в подавляющем большинстве они встречаются у потенциально самой трудоспособной части населения и проявляются эмоциональными нарушениями [1, 3]. Развитие астенических нарушений (повышенная утомляемость, гиперестезия, раздражительность, слабость), гипотимических расстройств (неустойчивость настроения, слезливость, снижение аппетита, трудности засыпания, поверхностный сон), тревоги, элементов депрессии обусловлены возникающими нарушениями умственной работоспособности, снижением способности к усвоению новой информации, возникающими в связи с этим трудностями бытового и профессионального характера при наличии критического отношения пациента к своему состоянию.

В условиях тесной связи и взаимного влияния нервной и иммунной систем организма человека, дисрегуляция иммунной системы сопровождается клинической неполноценностью нервно-психических функций [4, 7].

Цель работы: изучить связь между клиническими проявлениями и состоянием иммунной системы у больных с разными вариантами НПХИМ.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в неврологическом отделении Гродненской областной клинической больницы г. Гродно. Под наблюдением находилось 197 больных с НПХИМ в возрасте от 35 до 55 лет. В зависимости от преобладающего этиологического фактора (артериальная гипертензия, церебральный атеросклероз) все пациенты с НПХИМ были разделены на 3 группы: больные с гипертоническими НПХИМ (ГНПХИМ) (80 человек – 40,6%), атеросклеротическими НПХИМ

(АНПХИМ) (60 человек – 30,5%), с сочетанными НПХИМ (СНПХИМ) (57 больных – 28,9%).

К лицам с ГНПХИМ отнесены больные с жалобами на раздражительность, слезливость, чувство тревоги, страха, ухудшение нервно-психического состояния на фоне повышенного артериального давления; артериальной гипертензией I – II степени, имеющие 2, 3 и 4 фактора риска, находящиеся под наблюдением и лечением у врача-кардиолога на предмет наличия артериальной гипертензии, имеющие изменения на глазном дне в виде гипертонической ангиопатии сетчатки, имеющие изменения на электрокардиограмме в виде гипертрофии левого желудочка и неполной блокады ножек Гиса, данных ультразвуковой доплерографии каротидных и вертебральных артерий (снижение линейной скорости кровотока и асимметрия по позвоночным артериям, снижение эластичности каротидных и асимметрия кровотока по внутренним сонным артериям).

Диагноз АНПХИМ был выставлен пациентам с жалобами на слабость, вялость, быструю утомляемость, апатию, снижение работоспособности, трудности в сосредоточении, снижение внимания, памяти, затруднения при осуществлении умственных операций, колебания настроения, ишемической болезни сердца, умеренных ишемических изменений со стороны миокарда сердца на электрокардиограмме, данных ультразвукового исследования сердца, где у пациентов были обнаружены склеротические изменения со стороны аорты, профиля артериального давления в течение суток, где цифры давления колебались в пределах нормы (140/90 – 135/90 – 130/90), офтальмоскопических исследований (атеросклеротическая ангиопатия сетчатки), данных ультразвуковой доплерографии интракраниальных артерий: снижение линейной скорости кровотока по позвоночным и внутренним сонным артериям, стенозирование внутренней сонной артерии.

СНПХИМ диагностирован у лиц при наличии жалоб на быструю утомляемость, уменьшение работоспособности, нарушение сна, снижение концентрации внимания, памяти, стойкой артериальной гипертензией (II – III степеней) с факторами риска: 2, 3, 4, гипертрофии левого желудочка в сочетании с диффузными ишемическими изменениями со стороны миокарда, нарушениями процессов реполяризации, возбудимости и проводимости, склеротических изменений со стороны аорты и коронарных сосудов при ультразвуковом исследовании сердца, данных врача-кардиолога на предмет наличия у больного артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, атеросклероза аорты, коронарных сосудов, кардиосклероза, данных доплерографического исследования каротидных

и вертебральных артерий (диффузное снижение линейной скорости кровотока по внутренним сонным и позвоночным артериям, стеноз внутренней сонной артерии).

У 49 (24,9%) больных с НПХИМ (17 (21%) – с ГНПХИМ, 21 (27,6%) – с АНПХИМ, 11 (27,5%) – с СНПХИМ) по превалированию эмоциональных расстройств диагностирован депрессивный синдром, который характеризовался устойчивым понижением настроения, отрицательными эмоциями, как тоска, печаль, тревога, сужением круга интересов, утратой чувства удовольствия, бессонницей, заторможенностью, повышенной утомляемостью, психической и физической истощаемостью, снижением аппетита, уровня мыслительных процессов.

У 148 (75,1%) больных с НПХИМ (64 (79%) – с ГНПХИМ, 55 (72,4%) – с АНПХИМ, 29 (72,5%) – с СНПХИМ) в клинической картине преобладал астеноневротический синдром с повышенной возбудимостью, раздражительностью, чувством внутреннего напряжения, непереносимостью резких звуков радио, телевизора, повышенной отвлекаемостью, неспособностью сосредоточиться, наличием головной боли, головокружения, расстройства сна, невозможности расслабиться из-за чувства тревоги (от легкого дискомфорта до страха, подчас ужаса).

Сопутствующие заболевания отмечены у 158 (80%) больных с НПХИМ. У 54 (27,4%) человек с НПХИМ диагностированы различные заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, желчнокаменная болезнь, в том числе и состояние после холецистэктомии, кисты печени). У 20 (25%) человек с ГНПХИМ, 11 (18,3%) – с АНПХИМ, 5 (8,8%) – с СНПХИМ имели место заболевания мочеполовой системы (мочекаменная болезнь, нефроптоз, кисты почек), а 37 (18,8%) больных с НПХИМ страдали пояснично-крестцовым радикулитом. Только 10 (5,1%) пациентов с НПХИМ имели заболевания ЛОР-органов в виде нейросенсорной тугоухости, искривления носовой перегородки, перелома костей носа, кисты гайморовой пазухи, которые не оказывали влияния на иммунитет. 26 (13,2%) женщин с НПХИМ перенесли эрозию шейки матки и имели фибромиому. Получен незначительный процент (5,1% (10 человек)) лиц с НПХИМ, перенесших в анамнезе легкую закрытую черепно-мозговую травму головного мозга и травму шейного отдела позвоночника. Деформирующий артроз крупных суставов (коленных, голеностопных) был выявлен у 10 (5,1%) пациентов с НПХИМ. Варикозная болезнь нижних конечностей диагностирована только у 2 (1%) больных с НПХИМ, а катаракта глаз – у 1 (1,8%) пациента с СНПХИМ.

Контрольную группу составили 53 практически здоровых донора в возрасте от 35 до 55 лет.

Всем больным с НПХИМ и лицам контрольной группы проведено исследование показателей иммунитета. Забор крови из локтевой вены на анализ был натощак, утром, на вторые сутки поступления в стационар.

Оценки иммунологического статуса организма проводились после изучения в периферической крови показателей лейкоцитарной формулы (число лейкоцитов (ЛКТ), нейтрофилов (NTR), лимфоцитов (LIM), моноцитов (MON)), клеточного звена иммунитета (относительное содержание клеток CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, HLA-DR, CD95, маркируемых методом фенотипирования лимфоцитов в тестах розеткообразования с частицами, покрытыми моноклональными антителами) и расчет показателя отношения CD4/CD8 (ИИ), гуморального иммунитета (иммуноглобулинов (Ig) G, A, M методом иммунопреципитации в геле по Манчини), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ-тест), факторов неспецифической резистентности организма (титра комплемента по 50% гемолизу (CH_{50}), фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) по способности их связывать, поглощать и переваривать микробную тест-культуру [5, 6].

Результаты выражали в виде среднего значения и стандартной ошибки средней величины ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали при помощи *t* критерия Стьюдента. Для анализа данных использовался и многомерный многофакторный анализ (MANOVA) (модуль программы Statistica for Windows (версия 5.1), лицензионный номер AXXR010A934027FAN3).

Результаты и обсуждение

Преобладание В-иммунитета (в виде значимого увеличения концентраций Ig A ($p < 0,05$), ЦИК ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$)) над Т-звеном иммунитета на фоне лимфоцитоза ($p < 0,05$) установлено при депрессивном синдроме у больных с ГНПХИМ (табл. 1). Рост процентных содержаний CD22 ($p < 0,05$) и HLA-DR ($p < 0,05$) и повышенное содержание LIM ($p < 0,01$) были присущи больным с ГНПХИМ с астеноневротическими проявлениями (табл. 1). Обращало внимание количественное снижение концентрации CD22 ($p_2 < 0,05$) при сохранении, вероятно, их синтезирующей функции с тенденцией к повышению уровня всех иммуноглобулинов и ЦИК в крови у пациентов с АНПХИМ с депрессивным синдромом (табл. 1). При астеноневротических проявлениях у лиц с АНПХИМ получен дисбаланс в Т-клеточном ответе иммунитета в виде снижения процента клеток, экспрессирующих молекулы

CD8 ($p < 0,05$), увеличения клеток с фенотипом CD3 ($p < 0,001$), преимущественно за счет CD22 ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$), склонность к гипериммуноглобулинемии (табл. 1).

Резкое снижение клеток с фенотипом CD4 ($p < 0,05$) со склонностью к уменьшению показателя ИИ и тенденция к росту концентраций Ig A, Ig M наблюдались в крови больных с СНПХИМ при депрессивном синдроме (табл. 1). Повышение уровня Ig G ($p < 0,05$, $p_3 < 0,05$) со склонностью к увеличению количества Ig A, тенденция к уменьшению процента клеток, экспрессирующих молекулы CD4 с соответствующим падением показателя ИИ были присущи больным с СНПХИМ с астеноневротическими проявлениями.

Таким образом, при депрессивном синдроме у всех больных с НПХИМ вне зависимости от этиологического фактора установлены гипериммуноглобулинемия, преимущественно за счет Ig A, Ig M и низкие содержания CD4 – у лиц с СНПХИМ или CD8 – у пациентов с АНПХИМ. У пациентов с АНПХИМ и с ГНПХИМ с астеноневротическими проявлениями имели место больший процент клеток с фенотипом CD22 и гипериммуноглобулинемия, у пациентов с СНПХИМ – нарушение кооперации клеток Т-звена иммунитета за счет низкого процента клеток с фенотипом CD4 и, соответственно, низкого показателя ИИ. Полученные данные согласуются с исследованиями ряда авторов [7], утверждающих, что при депрессии значительно снижаются показатели клеточного иммунитета на фоне умеренного лейкоцитоза, нейтрофилии и моноцитоза.

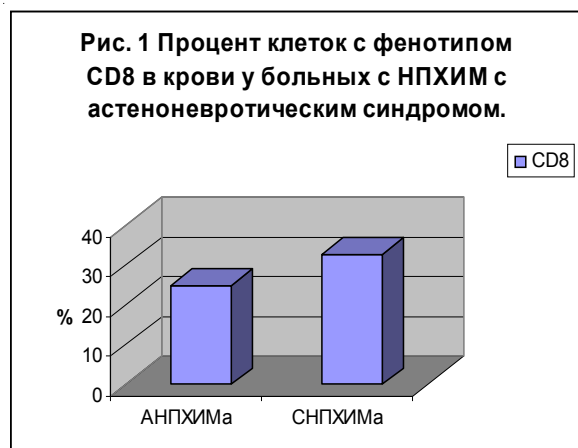
Отмечено различие по иммунологическим показателям в группах с разными вариантами НПХИМ при депрессивном и астеноневротических синдромах. Так, более выраженные изменения в клеточном ответе в виде резкого падения процента клеток, экспрессирующих молекулы CD8, установлены у лиц с АНПХИМ с астеноневротическим синдромом в сравнении с больными с СНПХИМ с аналогичными проявлениями (LSD – $p < 0,05$), а процент клеток с фенотипом CD22 в крови у пациентов с АНПХИМ с депрессивным синдромом превышал содержание этих клеток у лиц с АНПХИМ и с ГНПХИМ, но с астеноневротическими проявлениями (LSD – $p < 0,003$, $p < 0,007$) (рис. 1, 2).

Преобладание гуморального над клеточным звеньями иммунитета в большей мере касалось больных с АНПХИМ и с СНПХИМ. В крови этих пациентов при астеноневротических проявлениях получены концентрации Ig G (LSD – $p < 0,02$), Ig M (LSD – $p < 0,04$), ЦИК (LSD – $p < 0,04$), превышающие содержание их в крови у больных с ГНПХИМ (рис. 3, 4, 5).

Таблица 1. Показатели иммунитета у больных с гипертоническими, атеросклеротическими и сочетанными начальными проявлениями хронической ишемии мозга в зависимости от клинического синдрома

Показатели	Контроль, n = 53		ГНХИМ		ЛНХИМ		СНХИМ		P
	Депрессивный синдром, n = 17	Астеноневротический синдром, n = 64	Депрессивный синдром, n = 21	Астеноневротический синдром, n = 55	Депрессивный синдром, n = 11	Астеноневротический синдром, n = 29			
CD3, %	47,0±2,44	51,9 ± 2,16	58,5 ± 4,49	56,4 ± 2,28*	44,0 ± 1,91	48,3 ± 3,76	P < 0,01		
CD4, %	43,2±1,96	39,0 ± 1,89	40,1 ± 4,52	38,6 ± 2,32	31,8 ± 2,35*	37,4 ± 2,58			P < 0,05
CD8, %	30,8±2,48	26,5 ± 1,98	25,2 ± 3,75	24,9 ± 1,90*	40,5 ± 4,48	32,7 ± 3,62			
CD16, %	32,6±2,17	34,8 ± 3,26	29,2 ± 2,35	36,0 ± 4,13	29,0 ± 3,0	34,8 ± 2,82			
CD22, %	29,3±2,0	35,2 ± 2,05*	19,8 ± 5,28	38,6 ± 3,66*	28,0 ± 3,40	30,2 ± 3,02	P < 0,05, P ₂ < 0,05		
HLA-DR, %	29,8±2,05	35,3 ± 1,73*	28,4 ± 4,34	28,8 ± 3,27	25,5 ± 0,54	24,5 ± 2,16			
CD95, %	38,4±2,51	36,5 ± 2,01	35,6 ± 3,20	38,2 ± 1,37	48,5 ± 3,55*	33,7 ± 3,31			P < 0,05, P ₃ < 0,05
CD4/CD8	1,2±0,08	1,3 ± 0,07	0,9 ± 0,15	1,1 ± 0,12	0,9 ± 0,40	1,1 ± 0,11			
ФАН, %	81,9±1,89	80,5 ± 2,40	79,0 ± 4,41	81,1 ± 2,45	69,5 ± 6,78	76,0 ± 4,05			
CH ₅₀ гем.ед	68,7±2,28	65,1 ± 4,62	68,2 ± 4,80	65,4 ± 3,15	69,6 ± 2,78	68,7 ± 3,79			
Ig G, г/л	11,8±0,45	13,2 ± 0,61	14,0 ± 1,15	12,6 ± 0,78	11,3 ± 1,14	15,1 ± 1,27*			P < 0,05, P ₃ < 0,05
Ig A, г/л	2,4±0,11	3,5 ± 0,44*	2,7 ± 0,36	2,9 ± 0,24	3,0 ± 0,31	2,6 ± 0,31			
Ig M, г/л	1,2±0,06	1,3 ± 0,06	1,3 ± 0,12	1,5 ± 0,15	1,4 ± 0,09	1,2 ± 0,12			
ЦИК, разм.	1,3 ± 0,05	1,2 ± 0,03	1,3 ± 0,05	1,2 ± 0,05	1,2 ± 0,10	1,2 ± 0,03			
ЦИК кош., мг/мл	3,2 ± 0,12	3,4 ± 0,13	4,2 ± 0,46	3,8 ± 0,15	3,5 ± 0,28	3,6 ± 0,22			
ЛКТ · 10 ⁹ /л	5,8±0,22	6,2 ± 0,23	6,0 ± 0,56	5,5 ± 0,24	5,8 ± 0,70	6,1 ± 0,28			
NTR, %	63,2±1,23	59,2 ± 1,37	60,2 ± 2,02	65,8 ± 1,37	61,0 ± 3,09	62,7 ± 2,46	P ₂ < 0,05		
LIM, %	31,1 ± 1,33	36,2 ± 1,35*	35,6 ± 1,95	30,1 ± 1,25	33,8 ± 2,91	31,9 ± 2,12	P ₂ < 0,05		
MON, %	4,8 ± 0,34	6,7 ± 2,54	4,1 ± 0,68	4,0 ± 0,35	4,8 ± 0,87	5,1 ± 0,72			

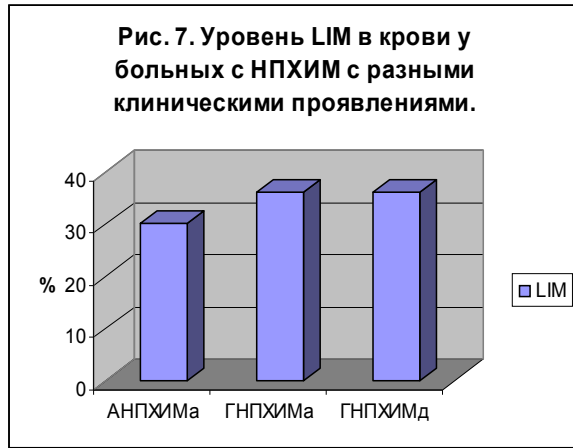
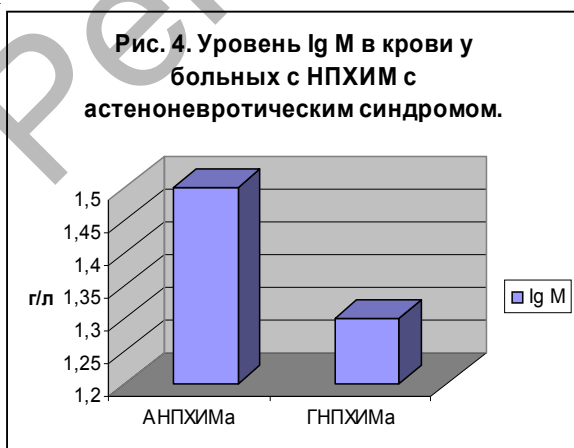
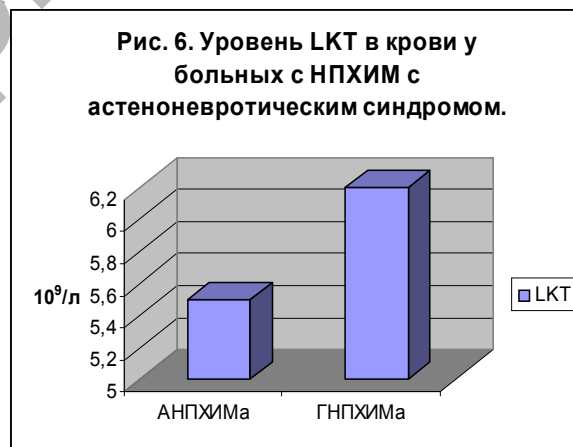
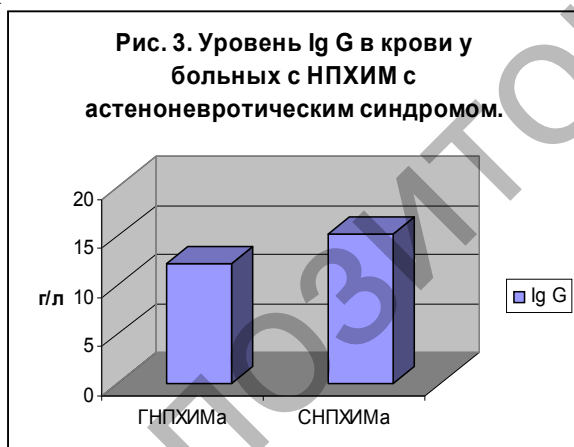
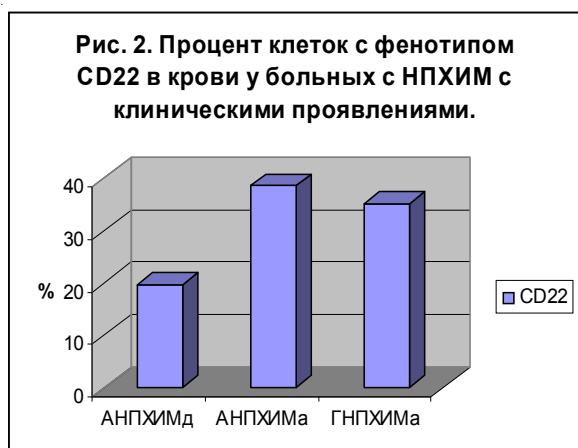
Примечание: p – критерий достоверности граф 1, 2, 3, 4, 5, 6 с контрольной группой (*), p₁ – критерий достоверности граф 1 и 2, p₂ – критерий достоверности граф 3 и 4, p₃ – критерий достоверности граф 5 и 6.



Концентрация ЦИК в крови у лиц с АНПХИМ с депрессивным синдромом была выше, чем у пациентов с ГНПХИМ с астеноневротическими проявлениями (LSD – $p < 0,02$) (рис. 5).

Количество LKT и LIM в крови у больных с ГНПХИМ с астеническими проявлениями превышало уровень этих клеток в крови у лиц с АНПХИМ с аналогичным синдромом (LSD – $p < 0,04$, $p < 0,05$, $p < 0,01$) (рис. 6, 7).

Таким образом, сравнительный анализ параметров иммунитета различных вариантов НПХИМ выявил преобладание В – иммунитета над Т-им-



мунитетом, присущие больным с АНПХИМ и с СНПХИМ и лейкоцитоз, лимфоцитоз, характерные для пациентов с ГНПХИМ с астеноневротическим и депрессивным синдромами.

Для коррекции иммунологических расстройств, сопровождающихся психическими нарушениями, предложены антидепрессивные средства (флуоксетин, amitриптилин) и препараты бензодиазепинового ряда (диазепам, альпрозолам, триозолам и др.), обладающие также иммуностропным действием [7].

Выводы

1. При депрессивном синдроме у всех больных с НПХИМ установлены гипериммуноглобулинемия и дисбаланс Т-иммунитета в виде низкого процента клеток в фенотипе CD4 – у лиц с СНПХИМ и CD8 – у пациентов с АНПХИМ.

2. При астеноневротических проявлениях больным с АНПХИМ и с ГНПХИМ присущи в крови высокие концентрации CD22, (дополнительно: лицам с АНПХИМ – гипериммуноглобулинемия, пациентам с ГНПХИМ – лейкоцитоз, лимфоцитоз), больным с СНПХИМ – дисбаланс в Т-клеточном ответе в виде низкого процента клеток с фенотипом CD4 и гипериммуноглобулинемия.

3. Проведенные исследования могут быть полезны в дальнейшем при дифференцированном подходе к иммунокоррекции больных с разными вариантами НПХИМ в зависимости от клинического синдрома.

Литература

1. Акимов Г.А. Начальные проявления сосудистых заболеваний головного мозга. – Л., 1983. – 240 с.
2. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Значение иммунологического фактора ансиолитических и антидепрессивных средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – N 5. – С. 71 – 77.
3. Камчатов П.Р., Воловец С.А., Кабанов А.А. Дисциркуляторная энцефалопатия – эмоциональные расстройства и их коррекция // Русский медицинский журнал, серия психиатрия, 2005. – т. 13, N 22. – С. 145.
4. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997. – 252 с.
5. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987. N6 – С. 277-310.
6. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. М.: Витебск – Москва, 1996.- 286 с.
7. Старченко А.А., Хлуновский А.Н., Комарец С.А., Прилукова С.А. Психонейроиммунотерапия – стратегия иммунотерапии в комплексной нейрореабилитации // Неврологический вестник. – 1994. – т. XXVI, вып. 3 – 4. – С. 63 -65.

Resume

COMPARATIVE ANALYSIS OF IMMUNOGRAMMS IN PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF CEREBRAL CHRONIC ISCHEMIA INITIAL MANIFESTATIONS DEPENDING ON A CLINICAL SYNDROME

Avdey G.M.

Grodno State Medical University

Comparative analysis of immunogramms in patients with different variants of cerebral chronic ischemia initial manifestations depending on a clinical syndrome has been revealed prevalence over B-immunity in all the patients.

Поступила 01.06.06