

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ю.Д. Губарев
А.О. Шеремет

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: Gubarev@bsu.edu.ru

Нейроиммунология – наука, исследующая механизмы и принципы интеграции иммунной и нервной систем при травматических и патологических поражениях головного мозга. Нейроиммунология активно развивается в последние годы. Проведен обзор 9 исследований последних лет, посвященных изменению различных показателей иммунитета у больных с ишемическим инсультом и хронической ишемической болезнью мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт, хроническая ишемическая болезнь мозга, иммунная система.

Ишемические изменения лежат в основе патогенеза таких актуальных, социально значимых и широко распространенных заболеваний нервной системы как ишемический инсульт (инфаркт головного мозга) и хроническая ишемическая болезнь мозга (в России чаще используется термин дисциркуляторная энцефалопатия).

В последние годы намечена тенденция по изменению структуры сосудистых болезней мозга за счет нарастания ишемических форм. Это обусловлено широкой распространенностью среди населения артериальной гипертензии и атеросклероза – основных причин цереброваскулярной патологии, в основе патогенеза которой лежит ишемия. Медицинская и социальная значимость проблемы острой и хронической ишемии мозга чрезвычайно высока в связи с устойчивой тенденцией к старению населения и повышению в популяции удельного веса лиц пожилого возраста [4, 6].

В России на настоящий момент заболеваемость сосудистой патологией мозга оценивается как 350-400 человек на 100 тысяч населения. Показатели смертности достигли к 2005 г. 296 человек на 100 тысяч населения. Смертность от сосудистых заболеваний уступает только смертности от кардиоваскулярных заболеваний и занимает в структуре общей смертности в нашей стране 2-е место. Инвалидизация вследствие острых нарушений мозгового кровообращения занимает 1-е место среди всех причин первичной инвалидности. В России проживает свыше 1 млн. человек, перенесших инсульт, при этом треть из них составляют лица трудоспособного возраста, к труду же возвращается только каждый четвертый большой [2, 9, 17].

Важнейшими патологическими феноменами, вносящими свой вклад в повреждение мозговой ткани при ишемическом инсульте и хронической ишемии головного мозга, являются иммунные реакции и воспалительные процессы, инициированные ишемией/реперфузией [3, 12].

В последние годы установлено, что наряду с другими факторами в патогенезе острой и хронической ишемии мозга важнейшая роль принадлежит иммунологическим механизмам [13, 14]. Роль иммунного ответа при ишемии трудно оценить однозначно. С одной стороны, он направлен на удаление некротизированной ткани из зоны инфаркта, а с другой – отягощает течение ишемического инсульта, увеличивая зону инфаркта.

Об интересе ученых к данной теме свидетельствует все увеличивающееся количество работ по исследованию изменений тех или иных иммунологических показателей при ишемическом инсульте (инфаркте головного мозга) и хронической ишемической болезни мозга.

Ряд работ, опубликованных в последние годы [7, 8], посвящены исследованию динамики синтеза иммунокомпетентными (Т-клетки, макрофаги, микроглия) и неиммунокомпетентными (нейроны, астроциты) клетками ЦНС провоспалительных цитокинов, оказывающих стимулирующее влияние на зрелые Т- и В-лимфоциты и запускающие системы организма, принимающие участие в развитии воспалительных процессов, и противовоспалительных цитокинов, способствующих выживаемости нейронов и уменьшающих процессы постишемического повреждения. Так интерлейкин-1 α (ИЛ-1 α) является провоспалительным цитокином, а, например, интерлейкин-10

(ИЛ-10) – противовоспалительный цитокин – рассматривается как маркер Th1- и Th2-лимфоцитов, усиливающий гуморальный иммунный ответ. Этот цитокин является мощным регулятором клеточно-опосредованного иммунного ответа моноцитов/макрофагов: снижает продукцию простагландина E₂, угнетает экспрессию ICAM-1, активно участвующих в развитии местного воспаления, и таким образом подавляет выработку многочисленных провоспалительных цитокинов, синтез супероксидного аниона и реактивных промежуточных продуктов обмена кислорода [16].

По мнению Жданова Г. Н. [8], содержание ИЛ-10 в сыворотке крови больных в 1-е сутки ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) служит своеобразным прогностическим критерием дальнейшего развития заболевания. Так высокое содержание ИЛ-10 в сыворотке крови в 1-е сутки болезни наблюдается у пациентов с легким течением инсульта и благоприятным исходом. Для всех больных со среднетяжелым течением заболевания характерно отсутствие ИЛ-10 в сыворотке крови в 1-е сутки, повышение его уровня к 10-м и снижение к 21-м суткам. У больных с тяжелым течением ишемического инсульта (инфаркта головного мозга), с выраженной или грубой инвалидизацией или летальным исходом ИЛ-10 в 1-е и 10-е сутки инсульта не определяется, и его уровень незначительно повышается к концу острого периода инсульта (22-е сутки).

Авторами другой работы [7] было показано повышение уровня ИЛ-1α в 1-е сутки ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) как в сыворотке крови больных, так и в цереброспинальной жидкости, причем уровень ИЛ-1α в сыворотке крови существенно превышал таковой в ликворе. Исследователями было отмечено, что в дальнейшем концентрация ИЛ-1α в сыворотке крови изменялась по-разному у больных с различной тяжестью течения ишемического инсульта. Содержание ИЛ-1α в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости было существенно выше у больных с тяжелым течением ишемического инсульта, чем у больных с инсультом средней тяжести. Таким образом, чем выше концентрация ИЛ-1α в крови и цереброспинальной жидкости, тем тяжелее состояние больного. У больных с сохранением выраженного функционального дефекта к концу острого периода инсульта (21-е сутки) отмечаются наиболее высокие значения содержания ИЛ-1α и в сыворотке крови, и в ликворе с первых часов с момента развития заболевания. Наиболее благоприятному течению инсульта с хорошим восстановлением неврологических функций соответствует более низкий уровень ИЛ-1α как в первые часы, так и в динамике острого периода ишемического инсульта.

Исследователями [7] был сделан вывод, что острая фокальная ишемия мозга приводит моноциты (макрофаги) в гиперактивное состояние, что определяет повышенный синтез ИЛ-1α. Иммунные медиаторы играют особую роль в запуске реакции воспаления и нарушений микроциркуляции и проницаемости гематоэнцефалического барьера, участвуют в механизмах смерти и выживания нейронов. Повышение содержания ИЛ-1α в результате острой фокальной ишемии мозга сопровождается развитием локального воспаления в очаге ишемического повреждения. Степень и длительность повышения уровня ИЛ-1α имеют прогностическое значение для определения особенностей течения и исхода инсульта, причем это значение сохраняется на протяжении всего острого периода ишемического инсульта (инфаркта головного мозга). Отсутствие нормализации данного показателя к концу острого периода ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) (21-й день) свидетельствует в пользу определяющего влияния патологического процесса на высокий уровень продукции ИЛ-1α при указанном заболевании.

Ряд других работ посвящен динамике изменения системы комплемента при острой ишемии головного мозга. Известно, что активация комплемента приводит к образованию продуктов промежуточного распада его компонентов – анафилотоксинов C3a и C5a, которые являются мощными медиаторами воспаления. Они могут вызывать дисфункцию гематоэнцефалического барьера, активацию и инфильтрацию клеток иммунной системы в очаге воспаления.

Айвазяном В. А. и соавт. [1] было проведено исследование по определению содержания компонента C3 и фактора В в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом (инфарктом головного мозга). Выявлено, что в сыворотке крови больных с

указанным заболеванием содержание фактора В на 23% ниже нормы, что, по мнению исследователей [1], свидетельствует об активации комплемента по альтернативному пути и, в связи с этим, истощению содержания в сыворотке крови фактора В. Что касается компонента С3, то его содержание в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом (инфарктом головного мозга) на 30% выше нормы, что может быть объяснено его экспрессией в ответ на деструктивные процессы (апоптоз, некроз), индуцируемые ишемией/реперфузией и дальнейшей активацией системы комплемента.

Бояджяном А. С. и соавт. [3] было проведено исследование динамики активации комплемента в остром периоде ишемического инсульта (инфаркта головного мозга). Авторами отмечено, что показатели гемолитической активности классического и альтернативного пути активации комплемента в остром периоде ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) изменяются по-разному. К 3-му дню заболевания снижается гемолитическая активность классического пути активации комплемента, на 5-й день от начала ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) наблюдается повышение гемолитической активности классического пути активации комплемента по сравнению с 3-м днем, а на 7-й день этот параметр у больных достигает характерного для нормы уровня. Что касается гемолитической активности альтернативного пути активации комплемента, то на 1-й и 3-й дни этот параметр у больных соответствует значению нормы, однако он возрастает на 5-й и на 7-й день. При этом максимальное значение гемолитической активности альтернативного пути активации комплемента наблюдается на 7-й день.

Значительное число работ [5, 10, 12] посвящено изучению аутоиммунных реакций при острых и хронических ишемических повреждениях головного мозга.

В одной из опубликованных работ [5], можно найти заключение, что активация иммунокомпетентных клеток приводит к выработке антител к основному белку миелина. Это обусловлено прогрессированием деструктивных процессов как в ткани мозга, так и в гематоэнцефалическом барьере, что и отражается в нарастании титра антител к основному белку миелина в сыворотке крови, который коррелирует с тяжестью течения постинсультного периода.

Проведенные авторами [5] иммунологические исследования показали значительное увеличение содержания антител к основному белку миелина в конце острого периода ишемического инсульта (инфаркта головного мозга). Кроме того, по мнению исследователей, уровень антител к основному белку миелина в сыворотке крови больных, перенесших инфаркт головного мозга, служит своеобразным маркером восстановления утраченных функций. Так у тех больных, у которых наблюдалась положительная динамика в виде исчезновения или уменьшения выраженности симптоматики, уровень органоспецифических антител снизился на 22,3% по сравнению с показателями в конце острого периода. У пациентов с тяжелым неврологическим дефектом и прогрессирующей энцефалопатией отмечалось увеличение содержания антител к основному белку миелина по сравнению с исходным уровнем.

В другой работе [12] приводится исследование содержания в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости больных с ишемическим инсультом (инфарктом головного мозга) и хронической ишемической болезнью мозга веществ, обладающих нейротрофическими свойствами (фактор роста нервов, белок S100 β), оказывающих выраженное трофическое влияние на все основные процессы жизнедеятельности нейронов, а также содержания в крови и ликворе больных антител к ним.

Так исследователями [12] отмечено, что содержание фактора роста нервов в ликворе больных с ишемическим инсультом (инфарктом головного мозга) в первые сутки развития заболевания коррелирует с тяжестью состояния больных: чем меньше концентрация фактора роста нервов, тем тяжелее состояние больного. Низкому же содержанию в цереброспинальной жидкости фактора роста нервов соответствует больший размер очага инфаркта (по данным компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга). В спинномозговой жидкости у всех больных с ишемическим инсультом (инфарктом головного мозга) выявляется повышение титра аутоантител к фактору роста нервов по сравнению с нормой на 180-190% в зависимости от тяжести заболевания. При снижении содержания фактора роста нервов зрелые нервные клетки лишаются трофической поддержки, развивается биохимиче-

ская и функциональная дедифференциация нейронов, что является одной из универсальных составляющих патогенеза повреждения нервной системы.

Что касается белка S100 β , то в 1-е сутки ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) исследователями [12] было выявлено повышение в спинномозговой жидкости его концентрации на 25–50% при нормальных титрах аутоантител к нему. В сыворотке крови больных уже в первые часы ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) было установлено повышение титра аутоантител к S100 β .

У больных хронической ишемической болезнью головного мозга также наблюдается повышение титра аутоантител к белку S100 β в сыворотки крови. Авторами [12] был сделан вывод, что быстрое повышение титра первичных аутоантител к S100 β в 1-е сутки ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) может быть следствием предшествующей сенсibilизации ткани мозга к своему структурному компоненту (белку S100 β). При относительной функциональной сохранности больных хронической ишемической болезнью мозга у них развивается генерализованная аутоиммунизация к структурным компонентам нервной ткани. Аутоиммунные процессы принимают участие в формировании "фоновой" сосудистой поврежденности мозга (энцефалопатии) и предуготованности церебральной ткани к развитию инфаркта в ответ на острое снижение мозгового кровотока.

Представляет интерес работа, посвященная развитию аутоиммунных процессов в организме больных хронической ишемической болезнью мозга [10].

У подавляющего большинства больных хронической ишемической болезнью мозга автором [10] были зафиксированы аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа с антигенами атеросклеротически измененных мозговых сосудов. В отличие от реакций гуморального типа количество Т-лимфоцитов с антигенами было ниже, чем у лиц не страдающих хронической ишемической болезнью мозга.

Исследователем [10] было отмечено, что по мере прогрессирования заболевания и активизации атеросклеротического процесса реакции гуморального типа усиливаются, тогда как клеточного – ослабевают. Это, по мнению автора [10], говорит о постоянно происходящей стимуляции иммунокомпетентного аппарата сосудистыми антигенами с одной стороны и нарастанием специфической иммуносупрессии, грубыми изменениями липидного обмена, ингибирующими клеточный иммунитет, возрастными изменениями иммунной системы с инволюцией тимуса с другой.

Была также выявлена прямая зависимость выраженности аутоиммунных реакций гуморального типа с антигенами атеросклеротически измененных сосудов от степени гиперлипидемии (содержания общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов), что подтверждает антигенность атеросклеротически измененной стенки церебральных сосудов.

Автором [10] был сделан вывод, что наличие аутоиммунных реакций с антигенами атеросклеротически измененных сосудов у больных хронической ишемической болезнью мозга атеросклеротического генеза и зависимость их выраженности от степени деструкции сосудистой стенки дают основание считать антигенность атеросклеротически измененной стенки важным фактором риска развития и прогрессирования этого заболевания.

В исследовании Шуковского Н. В. и соавт. [15] доказывается значение ферментов лизосомального аппарата лейкоцитов в развитии хронической и острой ишемии головного мозга.

Авторы [15] делают вывод, что в крови больных хронической ишемической болезнью мозга происходит накопление гранулярных лейкоцитов и увеличение содержания в них азурофильных гранул (в 1,3 раза по сравнению со здоровыми лицами), содержащих эластазу, миелопероксидазу, катепсин G, кислые гидролазы, кинингенерирующий фермент. В остром периоде инфаркта мозга, который чаще развивается у лиц, ранее страдавших хронической ишемической болезнью мозга, происходят дегрануляция лейкоцитов и выброс лизосомальных ферментов в окологранулярное пространство. Лейкоцитарная эластаза и другие ферменты, содержащиеся в азурофильных гранулах лейкоцитов, способны вызывать протеолитическое расщепление эластиновых и коллагеновых волокон базальной сосудистой мембраны, основного компонента соедини-

тельной ткани, а также принимать непосредственное участие в усилении проницаемости гематоэнцефалического барьера и деструкции ткани мозга при острой ишемии. Снижение резистентности гематоэнцефалического барьера создает условия для выхода нейроспецифических белков в кровотоки и стимуляции аутоиммунного ответа на забарьерные антигены. Проникновение противомозговых антител через поврежденный гематоэнцефалический барьер может повлечь за собой развитие аутоиммунного поражения, усугубляющего биохимические и структурные изменения, обусловленные ишемией.

Исследование Ребенко Н. М. и соавт. [11] посвящено изменениям клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных инсультом различной степени тяжести.

Согласно результатам исследования иммунной системы [11], у пациентов с наиболее легким течением заболевания на 3–4-е сутки ишемического инсульта было увеличено относительное количество HLA-DR⁺ моноцитов по сравнению с более тяжелыми больными. Экспрессия маркера HLA-DR на клетках свидетельствует об их функциональной активности, поэтому увеличение количества HLA-DR⁺ моноцитов отражает относительную напряженность моноцитарного звена иммунной системы, отмечаемую у больных с легким течением заболевания. У пациентов с тяжелым течением болезни авторами [11] было выявлено снижение количества CD3⁺, CD8⁺ лимфоцитов и Кона-индуцированной пролиферативной активности по сравнению с больными с легким течением заболевания, что свидетельствует о развитии иммунодефицита по Т-клеточному звену. Кроме того, независимо от степени тяжести заболевания у больных ишемическим инсультом (инфарктом головного мозга) обнаруживается снижение уровня субпопуляций HLA-DR⁺ CD4⁺ и HLA-DR⁺ CD8⁺. Уменьшение количества Т-клеток, ко-экспрессирующих HLA-DR молекулы, указывает на уменьшение содержания активированных Т-лимфоцитов. Следовательно, у больных с выраженной тяжестью инсульта выявляется как количественное, так и функциональное снижение показателей Т-клеточного звена иммунной системы. При оценке показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у больных с наиболее выраженным неврологическим дефицитом в острейшем периоде заболевания отмечается увеличение относительного количества CD20⁺. Независимо от тяжести заболевания у больных отмечается увеличение содержания IgG. Это свидетельствует об активации гуморального звена иммунной системы при выраженной тяжести течения заболевания. Возможно, активация гуморального звена наряду с увеличением количества активированных моноцитов является отражением действия компенсаторных механизмов и обусловлена активирующими влияниями симпатико-адреналовой системы и изменением гормонального статуса у больных в ранние сроки инсульта.

Полученные данные позволили сделать исследователям [11] следующие выводы. Клинические и иммунологические особенности у больных в остром периоде инсульта определяются степенью его тяжести. У больных с тяжелым течением заболевания в иммунном статусе выявляются существенные изменения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, что связано с супрессией показателей Т-клеточного и активацией гуморального звена иммунной системы.

Интерес исследователей к изучению роли иммунологических механизмов в патогенезе острых и хронических ишемических поражений головного мозга объясняется высокой социальной значимостью данных заболеваний и поиском современных методов профилактики и прогнозирования течения ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) и хронической ишемической болезни мозга.

Литература

1. Айвазян В. А., Бояджян В. С., Манукян Л. А., Аветисян Г. В., Григорян Г. С. Компоненты системы комплемента С3 и фактор В в крови больных с острым ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2005, вып. 15 – С. 57-60.
2. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2 т. – Т. 1 / Под ред. Н. Н. Яхно. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 744 с.

3. Бояджян А. С., Сим Р. Б., Еганян М. Н., Аракелян А. А., Погосян А. Г., Аветисян Г. В. Динамика активации комплемента при остром ишемическом инсульте // Иммунология. – 2004, Т. 25, № 4. – С. 221-224.
4. Верещагин Н. В., Пирадов М. А. Инсульт: оценка проблемы // Неврологический журнал. – 1999. – Т. 3, № 5. – С. 4-7.
5. Герасимова М. М., Евдокимов А. В. Динамика титра аутоантител к основному белку миелина в сыворотке крови больных, перенесших церебральный инсульт // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2007, вып. 20 – С. 43-45.
6. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2003, вып. 8 – С. 4-10.
7. Жданов Г. Н. Герасимова М. М. Иммунологические критерии в прогнозировании течения и исхода ишемического инсульта // Неврологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 19-21.
8. Жданов Г. Н. О связи течения ишемического инсульта головного мозга с содержанием интерлейкина-10 в сыворотке крови больных // Иммунология. – 2006, Т. 27, № 1. – С. 26-27.
9. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Руководство для врачей. / Под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.: ил.
10. Мартынова Г. И. Клинико-иммунологические сопоставления при хронической ишемической болезни мозга атеросклеротического генеза // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2001, вып. 2 – С. 40-44.
11. Ребенко Н. М., Кожевников В. С., Попова Т. Ф., Грибачева И. А., Лоронин Б. М., Козлов В. А., Абрамов В. В. Состояние иммунной системы у больных с острым инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2005, вып. 14 – С. 46-49.
12. Скворцова В. И., Шерстнев В. В., Грудень М. А., Мясоедов Н. Ф., Стаховская Л. В., Ефремова Н. М., Хаджиева М. Х., Гривенников И. А., Ключник Т. П., Чащихина Е. В., Кужилина В. Б. Роль аутоиммунных механизмов в повреждающем действии церебральной ишемии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2001, вып. 1 – С. 46-54.
13. Харченко Е. П., Клименко М. Н. Пластичность и регенерация мозга // Неврологический журнал. – 2006. Т. 11. № 6. – С. 37-46.
14. Харченко Е. П. Иммунное узнавание и иммунная привилегия // Иммунология. – 2008, Т. 28, № 2. – С. 118-124.
15. Щуковский Н. В., Шеломов И. И., Елисеев Ю. Ю., Кравцов А. Л., Щуковская Т. Н. Состояние лизосомального аппарата лейкоцитов цельной крови и популяции лимфоцитов у больных с цереброваскулярной патологией по данным проточной цитометрии // Иммунология. – 2006, Т. 27, № 2. – С. 112-114.
16. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. // Иммунология. – 1997, Т. 18, № 5. – С. 7-14.
17. Яхно Н. Н., Виленский Б. С. Инсульт как медико-социальная проблема // Русский медицинский журнал. – 2005, № 13 – С. 12.

THE ROLE OF IMMUNE SYSTEM IN PATOGENESIS OF ACUTE AND CHRONIC ISCHEMIC DAMAGES OF THE BRAIN

Y.D. Gubarev
A.O. Sheremet

*Belgorod
State
University*

e-mail: Gubarev@bsu.edu.ru

Neuroimmunology is a science investigating mechanisms and principles, regularities integration of immune and nervous systems in traumatic and pathological lesions of brain. Neuroimmunology is developing actively now. Nine investigations of change of immune system's parameters in patients with ischemic stroke or cerebrovascular disease had been analysed in our work.

Key words: ischemic stroke, cerebrovascular disease, immune system.