

- 13.. Щербакова Н.И. Патогенетические обоснования стратегии и тактики лечения миастении / Н.И. Щербакова: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2007. – С. 3-46.
14. Шевнюк М.М. Диагностика и лечение больных миастенией / М.М. Шевнюк, Е.Л. Тарасенко, Н.И.

Ланкамер // Рациональная Фармакотерапия. – 2009. – № 2. – С. 23-27.

15. Пономарева Е.Н. Миастения / Е.Н. Пономарева. – Минск, 2002. – 134 с.

ИММУНОЛОГИЯ ИНСУЛЬТА: ВОПРОСЫ И ПРОБЛЕМЫ В УСЛОВИЯХ ГОРНОЙ МЕСТНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Чекеева Н.Т.

Кыргызско-Российский славянский университет им. Б.Н.Ельцина

Кафедра неврологии и нейрохирургии

Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. В статье представлен обзор литературных данных о современном представлении формирования иммунологических изменений при инсультах в условиях горной местности.

Ключевые слова: инсульт, патогенез, иммунологические изменения, горная местность.

ИНСУЛЬТТУН ИММУНОЛОГИЯСЫ: ТОО ЖЕРГЕСИНДЕГИ СУРООЛОР ЖАНА ПРОБЛЕМАЛАР (ЖАЛПЫ АДАБИЯТТЫ ИЗИЛДӨӨ)

Чекеева Н.Т.

Б.Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Орус славян университети

Неврология жана нейрохирургия кафедрасы

Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду. Макалда литературдук жыйнактарда азыркы замандагы тоо жергесиндеги инсульттун иммунологиялык өзгөрүштөрү көрсөтүлгөн.

Негизги сөздөр: инсульт, патогенез, иммунологиялык өзгөрүштөр, тоо жергеси.

IMMUNOLOGY OF STROKE: QUESTIONS AND PROBLEMS UNDER HIGHLANDS CONDITIONS (LITERATURE REVIEW)

Chekeeva N.T.

Resume. The article suggests a review of modern concept of immunological variations in stroke.

Key words: stroke, pathogenesis, immunological variations, highlands.

В настоящее время острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из ведущих медико-социальных проблем во всех регионах мира, что обусловлено их высоким вкладом в показатели заболеваемости, смертности и инвалидности населения. В большинстве стран мира ОНМК занимают второе или третье место в структуре смертности (после ишемической болезни сердца и злокачественных новообразований) и лидируют среди причин стойкой нетрудоспособности населения [5,10,24,37]

Проведённые к настоящему времени крупные исследования и анализы популяционных регистров продемонстрировали, что заболеваемость всеми формами инсульта в мире в среднем во всех возрастных категориях составляет 257,9 на 100 000 населения в год и

колеблется от 50 на 100 000 в Кувейте до 500 на 100 000 в Литве. Показатель заболеваемости существенно зависит от возраста, составляя 168,7 и 3113,0 на 100 000 у лиц младше и старше 75 лет соответственно. Он выше в развивающихся странах, чем в развитых (281,2 против 217,26 на 100 000 соответственно)[24]. В Российской Федерации показатель заболеваемости всеми формами инсульта в 2001-2003 годах составил 3,48 на 1000 населения, в 2009 году – 3,51 на 1000 населения, что свидетельствует о стабильно высокой роли цереброваскулярных болезней среди причин заболеваемости населения с тенденцией к незначительному росту [3,9]. Данный факт отмечают также зарубежные исследователи [37]. Заболеваемость инсультом в Российской Федерации существенно зависит от возраста, составляя 0,15 на 1000 у лиц в возрасте

30-39 лет и 27,7 на 1000 у лиц старше 70 лет. Лица молодого возраста (до 50 лет) составляют 14-20% от всех больных инсультом [4,5,6]. По данным большинства исследований, инсульт встречается у мужчин приблизительно на 30-40% чаще, чем у женщин [26]. Показатель смертности от инсульта в мире составляет 88,4 на 100 000 населения в год [23,24], в Российской Федерации 1,17 - 1,19 на 1000 населения в течение первых 28 суток [3,9].

По данным ежегодного справочника «Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения Кыргызской Республики» за 2013 год цереброваскулярные заболевания составляют 49 % в общей структуре смертности населения. Так, ишемический инсульт составляет 4.353 случая на 100000 населения.

Ишемический инсульт (ИИ) является наиболее распространённой формой инсульта в большинстве стран мира, во многом определяя показатели заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в целом. По данным крупных популяционных регистров, доля ИИ достигает 80-92% [4,5,9,10,46]. Во многих исследованиях показаны значительные различия заболеваемости ИИ в разных странах [24,32,37]. В Российской Федерации заболеваемость ИИ составляет 1,98 на 1000 населения в год, данный показатель несколько больше у мужчин, чем у женщин (2,04 и 1,93 на 1000 населения соответственно) и увеличивается с возрастом. Летальность при ИИ составляет 21,8% в течение первого месяца [9].

Нетравматические внутримозговые кровоизлияния (ВМК) составляют 8-14% от всех ОНМК, в то же время летальность при ВМК значительно выше, чем при ИИ, достигая 60% в острый период [3,7,8,23]. Вероятность выживания на 28-й день при ИИ составляет 0,75; в то время как при ВМК – всего 0,4 [3]. Летальность при ВМК в 4 раза превышает аналогичный показатель при ИИ [8]. Высокое медико-социальное значение проблемы ВМК обусловлено также их высокой частотой встречаемости у работоспособных лиц среднего и молодого возраста. В отличие от ИИ, частота встречаемости ВМК достигает максимума у лиц в возрасте 50-60 лет, а в возрастной группе пациентов моложе 55 лет именно ВМК являются доминирующей по частоте формой инсульта [3,7].

Иммунный ответ и развитие локальных

воспалительных изменений играют важную роль в развитии повреждения ткани мозга при фокальной ишемии. Результаты большого количества экспериментальных исследований свидетельствуют о важнейшей роли иммунной системы на всех этапах ишемического каскада, начиная с самых ранних стадий и заканчивая процессами репарации и восстановления нервной ткани [27,31,49]. Воспалительный и иммунный ответ начинаются в первые минуты после развития фокальной ишемии мозга, когда вследствие гипоксии, ацидоза, уменьшения напряжения кислорода и продукции его активных форм происходит активация системы комплемента, эндотелиальных клеток и тромбоцитов. На первых этапах ишемии активация иммунной системы тесно связана с нарушением микроциркуляции [28]. Повреждение эндотелия в ядре инфаркта приводит к уменьшению выработки оксида азота, который является не только вазодилататором, но и ингибитором агрегации тромбоцитов и активации лейкоцитов [41]. Следствием повреждения эндотелия является функциональная окклюзия сосудов микроциркуляторного русла, дополнительно поддерживаемая изменением состояния перитцитов. Оксидативный стресс и выработка провоспалительных цитокинов, а также матриксных металлопротеиназ приводят к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, следствием чего является проникновение в ткань мозга лейкоцитов, отёк периваскулярного пространства, что ещё больше нарушает процессы микроциркуляции [49]. Указанный фактор может являться одной из причин феномена невосстановления кровотока и клинического ухудшения состояния пациента на 2-3 сутки, когда воспалительные изменения достигают максимума. Предполагается также важная роль воспалительных изменений в развитии геморрагической трансформации инфаркта мозга [27].

В развитии воспалительных изменений в области ишемии играют роль различные клеточные линии – активированные клетки микроглии, периваскулярные макрофаги, тучные клетки, моноциты, дендритные клетки, нейтрофилы. В настоящее время установлена функциональная значимость описанных популяций клеток, определены временные паттерны их активации, описаны продуцируемые

ими медиаторы воспаления[50]

Развитие локального воспаления и иммунные изменения играют большую роль и при ВМК. Ключевую роль в запуске воспалительных изменений при ВМК имеет попадание в ткань мозга тромбина и трёхвалентного железа, которые обладают способностью к активации матриксных металлопротеиназ, компонентов системы комплемента, что приводит к активации микроглии, увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера и попаданию в ткань мозга нейтрофилов, лимфоцитов и тучных клеток. Воспалительным изменениям принадлежит ключевая роль в развитии перифокального отёка мозга при ВМК[12].

В настоящее время всё большее внимание привлекают системные изменения в иммунной системе, возникающие в острый период цереброваскулярного повреждения. В отличие от локальных, системные изменения иммунной системы при инсульте исследованы в значительно меньшей степени, однако в настоящее время есть все основания предполагать их ключевую роль в развитии многих осложнений, как и важное влияние на прогноз и восстановление функций [15,20,21,30].

В клинических исследованиях у пациентов с ИИ установлено повышение плазменных концентраций С-реактивного белка и интерлейкина-6 в крови в течение первых 7 суток после дебюта заболевания [21]. По данным С.Ж. Smith и соавт. (2004), повышение содержание интерлейкина-6 статистически значимо коррелирует с объёмом инфаркта мозга, тяжестью неврологического дефицита и функциональным исходом [45]. Как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях показано, что в первые часы ИИ наблюдается увеличение содержание лейкоцитов и концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови, что, как предполагают, обеспечивает формирование местного иммунного ответа на повреждение гематоэнцефалического барьера [30]. В то же время установлено, что системные изменения иммунной системы при ИИ носят двухфазный характер. В первые часы после возникновения фокальной ишемии мозга наблюдается, как уже указывалось, отчётливая активация иммунной системы, следствием чего является активация различных клеточных элементов, продукция большого количества провоспалительных

цитокинов и развитие хорошо известных местных воспалительных изменений. Вторая стадия заключается в развитии выраженной иммуносупрессии, следствием чего является увеличение риска развития у пациентов с ИИ рецидивирующих инфекционных осложнений и сепсиса [38,39,49].

Указанная выше стадийность иммунных нарушений при ИИ была убедительно показана в серии экспериментальных исследований, проведённых Н. Offner и соавт (2009). На модели фокальной ишемии головного мозга у крыс было показано увеличение через 6 часов содержания в селезёнке и регионарных лимфатических узлах провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа), интерлейкин-2 и интерлейкин-6, интерферон-гамма. Указанные изменения уже через 22 часа сменяются признаками иммуносупрессии в виде уменьшения количества мононуклеарных клеток в селезёнке, увеличения содержания маркёров апоптоза, атрофии отдельных фолликулов. Через 98 часов после фокальной ишемии наблюдаются признаки гибели отдельных спленоцитов, а также существенное снижение содержания основных провоспалительных цитокинов в ткани селезёнки и лимфатических узлов[38,39]. Синдром иммуносупрессии при остром повреждении нервной системы в настоящее время является объектом пристального изучения, что обусловлено его ключевой ролью в развитии инфекционных осложнений – одной из главных причин летальности при острых цереброваскулярных заболеваниях [20]. Убедительные доказательства связи между повреждением нервной системы и развитием иммуносупрессии получены в большом количестве клинических исследований у пациентов с инсультом и черепно-мозговой травмой[36]. Доказательствами иммуносупрессии являются снижение содержание в крови различных популяций лейкоцитов, снижение активности натуральных киллеров и Т-лимфоцитов, снижение способности лимфоцитов к митоген-индуцируемой продукции цитокинов и пролиферации *in vitro*, а также снижение способности гранулоцитов к фагоцитозу [25]. Тяжесть иммуносупрессии коррелирует с объёмом инфаркта мозга [15,48].

В экспериментальной работе, выполненной К. Prass и соавт. (2003) на модели фокальной ишемии головного мозга у

мышей, показано, что снижение содержания лейкоцитов в периферической крови и органах иммунной системы происходит уже спустя 12 часов после окклюзии средней мозговой артерии и продолжается до 4-6 недель. Дисфункция клеточного звена иммунитета сопровождается снижением плазменных концентрации интерферона-гамма и ФНО-альфа, коррелирующим с риском развития бактериальных инфекций. В этой же работе была показана ключевая роль иммуносупрессии в развитии инфекционных осложнений, поскольку введение интерферона-гамма способствовало снижению риска их возникновения [43].

До настоящего времени механизм возникновения иммуносупрессии при инсульте остаётся до конца не выясненными. Предполагается, что ключевую роль играет активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, увеличение продукции катехоламинов и стероидных гормонов [30]. Так, установлена корреляционная связь между увеличением содержания кортизола и катехоламинов в плазме крови и восприимчивостью к инфекционным агентам [15]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях показано, что антагонисты кортизола ингибируют апоптоз лимфоцитов и увеличивают устойчивость лабораторных животных к различным инфекционным агентам [43]. Следует также отметить, что бета-блокаторы снижают риск ранней смерти при ИИ, в том числе за счёт снижения риска инфекционных осложнений [19].

По мнению A.M. Makikallio et al., 2004; Togha et al., 2013, иммуносупрессия при церебральном повреждении обусловлена нарушением взаимодействия нервной и иммунной систем, повышением активности симпатического отдела нервной системы, выработкой стрессовых гормонов. С действием этих же факторов связано нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности, что сопровождается увеличением риска развития в острый период ОНМК аритмий и других кардиальных осложнений [33,47].

По данным M.P. Stenzel-Poore et al., 2003, в условиях горной местности отмечается увеличение заболеваемости ОНМК, прежде всего за счёт большей частоты ишемических нарушений мозгового кровообращения, что обусловлено увеличением гематокрита, вязкости крови, снижением её реологических свойств.

Патофизиологические особенности развития ОНМК в условиях различной высоты над уровнем моря остаются до настоящего времени малоизученными. Известно, что кратковременная гипоксия увеличивает устойчивость клеток головного мозга к последующей ишемии (прекондиционирование), что обеспечивается работой сложного молекулярного механизма, связанного с увеличением экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора [44]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии предшествующей гипоксии на последующее течение фокальной ишемии головного мозга в идее уменьшения объёма инфаркта и улучшения функциональных исходов. С другой стороны известно, что длительная церебральная гипоксия может приводить к активации иммунной системы, что, вероятно, имеет негативные последствия, поскольку приводит к усилению локальной воспалительной реакции, увеличению инфильтрации ткани мозга лейкоцитами и увеличению очага повреждения. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о наличии выраженных изменений в функционировании иммунной системы уже начиная с высоты 1000-2000 метров над уровнем моря в виде увеличения активности макрофагов, синтеза γ -глобулинов, изменений клеточного звена иммунитета. Однако при дальнейшем увеличении высоты над уровнем моря отмечаются противоположные изменения в виде развития синдрома иммуносупрессии [17,18,19]. Кроме того, учитывая современные представления о роли гиперактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы в развитии иммуносупрессии при церебральных повреждениях, представляют интерес данные о повышении симпатической активности в условиях высокогорья. Указанные особенности, вероятно, могут играть важную роль в течение церебральной ишемии на различной высоте. В то же время особенности заболеваемости ОНМК в условиях низкогогорья остаются мало изученными. Остаются неисследованными иммунологические особенности течения ОНМК в условиях горной местности. Не охарактеризованы особенности изменения вегетативной регуляции сердечной деятельности при ОНМК в условиях низкогогорья, а также их связь с изменением иммунологических показателей.

Литература:

1. Вережагин Н.В., Суслина З.А. Современные представления о патогенетической гетерогенности ишемического инсульта // В кн.: Очерки ангионеврологии. – 2005. – С. 82–85.
2. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии // М.: Медицина, 2009. – 296 с.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Инсульт. Прил. к журн. неврол. и психиатр. – 2003. – № 8. – С. 4–9.
4. Добрынина Л.А. Инсульт в молодом возрасте: причины, клиника, диагностика, прогноз восстановления двигательных функций: Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. – М., 2013. – 48 с.
5. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика // Под ред. З.А. Суслиной и М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.
6. Инсульт: руководство для врачей // По ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – 400 с.
7. Коваленко А.В., Гилева О.А. Эпидемиология и факторы риска инсульта в Кемерово // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – №5. – С. 170–175.
8. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий // Фундаментальные исследования. – 2012. – №8. – С. 424–427.
9. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырёва М.Д. и соавт. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010) // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова // – 2013. – №5. – С. 4–10.
10. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анализы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007 – т. 1, № 2. – с. 22–28.
11. Суслина З.А., Фонакин А.В., Гераскина Л.А. Практическая кардионеврология // М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. – 304 с.
12. Babu R., Bagley J.H., Di C. Thrombin and hemin as central factors in the mechanisms of intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury and as potential targets for intervention // Neurosurg Focus. – 2012. – Vol. 2(4). – P.8
13. Bang O.Y. Intracranial Atherosclerosis: Current Understanding and Perspectives // J Stroke. – 2014. – Vol. 16(1). – P.27–35.
14. Brämer D., Hoyer H., Günther A. et al. Study protocol: prediction of stroke associated infections by markers of autonomic control // BMC Neurol. – 2014. – Vol. 14. – P.9.
15. Chamorro A., Urra X., Planas A.M. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression // Stroke. – 2007. – Vol. 14(3). – P.1097–1103.
16. Dirnagl U., Becker K., Meisel A. et al. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use // Lancet Neurol. – 2009. – Vol. 8(4). – P.398–412.
17. Dirnagl U., Klehmet J., Braun J.S. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance // Stroke. – 2007. – Vol. 14(2 Suppl). – P.770–773.
18. Dirnagl U., Schwab J.M. Brain-immune interactions in acute and chronic brain disorders // Neuroscience. – 2009. – Vol. 158(3). – P.969–71.
19. Dziedzic T., Slowik A., Pera J. et al. β -Blockers reduce the risk of early death in ischemic stroke // J Neurol Sci. – 2007. – Vol. 252(1). – P.53–56.
20. Emsley H.C., Hopkins S.J. Post-stroke immunodepression and infection: an emerging concept // Infect Disord Drug Targets. – 2010. – Vol. 10(2). – P.91–7.
21. Emsley H.C., Smith C.J., Gavin C.M. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis // J Neuroimmunol. – 2003. – Vol. 139. – P.93–101.
22. Emsley H.C., Smith C.J., Hopkins S.J. Infection and brain-induced immunodepression after acute ischemic stroke // Stroke. – 2008. – Vol. 39(1) – P.7;
23. Feigin V.L., Barker-Collo S., Krishnamurthi R. et al. Epidemiology of ischaemic stroke and traumatic brain injury // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. – 2010. – Vol. 24(4). – P.485–94.
24. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. – 2014. – Vol. 383(9913). – P.245–54.
25. Gendron A. et al. Temporal effects of left versus right middle cerebral artery occlusion on spleen lymphocyte subsets and mitogenic response in Wistar rats // Brain Res. – 2002. – Vol. 955. – P.85–97.
26. Haast R.A., Gustafson D.R., Kiliaan A.J. Sex differences in stroke // J Cereb Blood Flow Metab. – 2012. – Vol. 32(12). – P.2100–7.
27. Hug A., Dalpke A., Wiczorek N. et al. Infarct volume is a major determinant of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection // Stroke. – 2009. – Vol. 40(10). – P.3226–32.
28. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation // Nat Med. – 2011. – Vol. 17(7). – P.796–808.
29. Ishikawa M., Zhang J.H., Nanda A. et al. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in the cerebral microcirculation // Front Biosci. – 2004. – Vol. 9. – P.1339–1347.
30. Kamel H., Iadecola C. Brain-immune interactions and ischemic stroke: clinical implications // Arch Neurol. – 2012. – Vol. 69(5). – P.576–81.
31. Kriz J. Inflammation in ischemic brain injury: timing is important // Crit Rev Neurobiol. – 2006. – Vol. 18(1–2). – P.145–57.
32. Kuklina E.V., Tong X., George M.G. et al. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective // Expert Rev Neurother. – 2012. – Vol. 12(2). – P.199–208.
33. Makikallio A.M., Makikallio T.H., Korpelainen J.T. et al. Heart rate dynamics predict poststroke mortality // Neurol. – 2004. – Vol. 62. – P.1822–6.
34. McCombe P.A., Read S.J. Immune and inflammatory responses to stroke: good or bad? // Int J Stroke. – 2008. – Vol. 3(4). – P.254–65.
35. Meisel C., Meisel A. Suppressing immunosuppression after stroke // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 365(22). – P.2134–6.
36. Meisel C., Schwab J.M., Prass K. et al. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome // Nat Rev Neurosci. – 2005. – Vol. 6(10). – P.775–86.
37. Mukherjee D., Patil C.G. Epidemiology and the global burden of stroke // World Neurosurg. – 2011. – Vol. 76(6 Suppl). – P.85–90.
38. Offner H., Subramanian S., Parker S.M. et al. Splenic atrophy in experimental stroke is accompanied by increased regulatory T cells and circulating macrophages // J Immunol. – 2006b. – Vol. 176(11). – P.6523–31.
39. Offner H., Subramanian S., Parker S.M. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral