Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2019, т. 119, № 8, вып. 2, с. 39-45
https://doi.org/10.17116/jnevro201911908239

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 8, issue 2, pp. 39-45
https://doi.org/10.17116/jnevro201911908239

Иммунологические предикторы течения острого периода инсульта

© И.Н. ОТМАН[1], С.А. ЗОЗУЛЯ[1], А.С. ЧУКАНОВА[2], Г.Г. НАДАРЕЙШВИЛИ[2], А.Н. СИМОНОВ[1], Е.И. ГУСЕВ[2], Т.П. КЛЮШНИК[1]

[1]ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение связи воспалительных и аутоиммунных маркеров сыворотки крови пациентов в 1-е сутки острого периода ишемического инсульта (ИИ) с динамикой выраженности неврологического дефицита (1-е и 10-е сутки) для оценки их предикционной способности.

Материал и методы. Обследованы 22 пациента в остром периоде ИИ (средний возраст 60±15,5 года), составивших основную группу. Выраженность неврологического дефицита оценивали по шкалам ESS и NIHSS. В сыворотке крови определяли активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), α1-протеиназного ингибитора (α1-ПИ), уровень аутоантител к S-100B и основному белку миелина (ОБМ). Контрольную группу составили 33 здоровых. Забор крови проводили в 1-е сутки постинсультного периода, клиническое обследование — в 1-е и 10-е сутки.

Результаты. В зависимости от динамики клинической симптоматики, наблюдаемой к 10-м суткам, из основной группы были выделены 2 подгруппы пациентов: 10 больных с положительной динамикой неврологического дефицита (1-я подгруппа), 12 — с отрицательной динамикой/отсутствием каких-либо положительных изменений (2-я подгруппа). В обеих подгруппах имелось повышение активности ЛЭ и α1-ПИ по отношению к контролю (p=0,0019, p=0,00079 и p=0,038, p=0,00041 соответственно). Наиболее высокая активность ЛЭ была выявлена в 1-й подгруппе (p=0,035), где также наблюдалось повышение уровня аутоантител к ОБМ по сравнению с контролем и 2-й подгруппой (p=0,047 и p=0,03 соответственно). Во 2-й подгруппе была выявлена более высокая функциональная активность острофазного белка α1-ПИ (p=0,04). Методом регрессионного анализа была выявлена закономерность, отражающая вероятность прогноза течения раннего постинсультного периода в зависимости от определяемых иммунологических показателей.

Заключение. Выявленные клинико-иммунологические связи позволяют рассматривать изученные воспалительные и аутоиммунные маркеры в качестве предикторов течения острого постинсультного периода.

Ключевые слова: *ишемический инсульт, прогноз, лейкоцитарная эластаза, α1-протеиназный ингибитор, аутоантитела к нейроантигенам.*

Информация об авторах:
Отман И.Н. — https://orcid.org/0000-0003-3745-8413; e-mail: irinaot@mail.ru
Зозуля С.А. — https://orcid.org/0000-0001-5390-6007; e-mail: s.ermakova@mail.ru
Чуканова А.С. — https://orcid.org/0000-0003-0940-782X; e-mail: chukanova.anna@gmail.com
Надарейшвили Г.Г. — https://orcid.org/0000-0003-2353-5473
Симонов А.Н. — https://orcid.org/0000-0003-0564-932X; e-mail: anatoly.simonov@psychiatry.ru
Гусев Е.И. — https://orcid.org/0000-0003-0742-6875
Клюшник Т.П. — https://orcid.org/0000-0001-5148-3864; e-mail: klushnik2004@mail.ru

Как цитировать:
Отман И.Н., Зозуля С.А., Чуканова А.С., Надарейшвили Г.Г., Симонов А.Н., Гусев Е.И., Клюшник Т.П. Иммунологические предикторы течения острого периода инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8 вып. 2):39-45. https://doi.org/10.17116/jnevro201911908239

Immunological predictors of acute post-stroke period

© I.N. OTMAN[1], S.A. ZOZULYA[1], A.S. CHUKANOVA[2], G.G. NADAREISHVILI[2], A.N. SIMONOV[1], E.I. GUSEV[2], T.P. KLYUSHNIK[1]

[1]Mental Health Research Center, Moscow, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. At the present time, there is an increased interest in the search for biological predictors of the course and outcome of ischemic stroke (IS). Numerous studies have shown the relationship between neuroinflammation (in the brain) and systemic inflammatory response (in the blood).

Автор, ответственный за переписку: Отман Ирина Николаевна — e-mail: irinaot@mail.ru

Corresponding author: Otman I.N. — e-mail: irinaot@mail.ru

Objective. To study the relationship of inflammatory and autoimmune markers in blood serum of patients with acute ischemic stroke (on the 1st day) with the dynamics of the severity of neurological deficit (on the 1st and 10th day) and to assess the predictive ability of these indicators.
Material and methods. Twenty-two patients in the acute period of IS (mean age 60±15.5 years) were examined. The severity of neurological deficit was assessed by ESS and NIHSS. The enzymatic activity of leukocyte elastase (LE), α1-proteinase inhibitor (α1-PI), level of autoantibodies to S-100B and MBP in serum was determined. The control group consisted of 33 healthy subjects. Blood samples were carried out on the 1st day of the post-stroke period, the clinical examination was performed on the 1st and 10th day of observation.
Results. Depending on the dynamics of neurological symptoms by the 10th day of observation, two subgroups of patients were identified. The1st subgroup was characterized by the normalization of neurological deficit (n=10). In the 2nd group, the negative dynamics of neurological deficit/lack of any positive changes was observed (n=12). Both subgroups demonstrated the increase in the LE and α1-PI activity as compared to the control (p=0.0019, p=0.00079; p=0.038, p=0.00041, respectively). The highest LE activity was detected in the 1st subgroup (p=0.035). The high level of autoantibodies to MBP was also observed in the 1st subgroup as compared to the control and the 2nd group (p=0.047, p=0.03, respectively). The 2nd subgroup was characterized by a higher functional activity of acute phase protein α1-PI (p=0.04). Using regression analysis, a model for predicting the course of the early post-stroke period depending on the determined immunological parameters was developed.
Conclusion. The results suggest that the studied inflammatory and autoimmune markers may be possible predictors of the course of the early post-stroke period.

Keywords: *ischemic stroke, prognosis, leukocyte elastase, α1-proteinase inhibitor, autoantibodies to neuroantigens.*

Information about the authors:
Otman I.N. — https://orcid.org/0000-0003-3745-8413; e-mail: irinaot@mail.ru
Zozulya S.A. — https://orcid.org/0000-0001-5390-6007; e-mail: s.ermakova@mail.ru
Chukanova A.S. — https://orcid.org/0000-0003-0940-782X; e-mail: chukanova.anna@gmail.com
Nadareishvili G.G. — https://orcid.org/0000-0003-2353-5473
Simonov A.N. — https://orcid.org/0000-0003-0564-932X; e-mail: anatoly.simonov@psychiatry.ru
Gusev E.I. — https://orcid.org/0000-0003-0742-6875
Klyushnik T.P. — https://orcid.org/0000-0001-5148-3864; e-mail: klushnik2004@mail.ru

To cite this article:
Otman IN, Zozulya SA, Chukanova AS, Nadareishvili GG, Simonov AN, Gusev EI, Klyushnik TP. Immunological predictors of acute post-stroke period. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(8 vyp. 2):39-45. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911908239

Введение

Цереброваскулярные заболевания являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения в мире. По данным многочисленных исследований, наиболее распространенной формой острых нарушений мозгового кровообращения является ишемический инсульт (ИИ) [1, 2]. В связи с чрезвычайной распространенностью и тяжестью последствий ИИ представляет серьезную медико-социальную и экономическую проблему. Ежегодно в мире регистрируется не менее 15 млн случаев инсульта. В России заболеваемость инсультом составляет 3,4 на 1000 в 1 год. Около 35% ИИ приводят к летальному исходу в остром периоде, в течение последующего года летальность увеличивается еще на 10—15% [3]. Социально-экономическую значимость проблемы усиливает наблюдающаяся в последние десятилетия устойчивая тенденция к «омоложению» ИИ и его развитию в трудоспособном возрасте [4—6].

Несмотря на активное внедрение в клиническую практику современных методов нейровизуализации, позволяющих оценить патоморфологические зоны головного мозга (КТ и МРТ высокого разрешения, перфузионно-взвешенная МРТ, диффузионно-взвешенное МРТ, фунциональное МРТ, МР-трактография и др.), ни один не позволяет достоверно и в полной мере прогнозировать дальнейшее течение и исход развившегося заболевания, а также определить оптимальную тактику и объем реабилитационной терапии. В связи с этим в последние годы ведется активный поиск биологических предикторов течения и исхода ИИ.

На сегодняшний день существует достаточно много различных показателей, рассматриваемых в качестве биомаркеров, но лишь немногие из них продемонстрировали практическое значение в диагностике и прогнозировании дальнейшего течения инсульта. При этом биохимические показатели были исследованы как отдельно, так и в виде панелей мультимаркеров [7—9]. Среди них выделяются ферменты (фосфолипаза А2, связанная с липопротеинами, матриксная металлопротеиназа-9), нейроспецифические белки (основной белок миелина, мозговой нейротрофический фактор, нейрон-специфическая енолаза), острофазные белки (С-реактивный белок), ростовые и трофические факторы, а также антитела к ДНК[1] [10, 11].

Трудность анализа содержания некоторых биохимических показателей (например, нейроспецифических белков) в первую очередь объясняется их связыванием соответствующими антителами в сосудистом русле и быстрым выведением в составе циркулирующих иммунных комплексов. Это обусловлено активацией одного из ключевых механизмов доформирования ишемии — аутоиммунной и воспалительной реакций против собственных нейроспецифичес-

[1]Герасимова М.М., Жданов Г.Н., Антипина Ю.В. Способ прогнозирования течения ишемического инсульта. Патент РФ на изобретение RU 2195672 от 27.12.02. Ссылка активна на 08.04.19. http://www.freepatent.ru/patents/2195672

ких белков, которые запускаются в результате нарушения функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при ишемическом повреждении [12].

Таким образом, существует необходимость поиска интегрального биологического предиктора течения острого периода инсульта, тесно связанного с пластическими и регенераторными способностями нервной системы, для прогнозирования функционального восстановления пациентов с ИИ при выборе стратегии терапевтических мероприятий и улучшения отдаленного прогноза заболевания.

Известно, что церебральная ишемия, в том числе ИИ, сопровождается нейровоспалительными реакциями, связанными с активацией микроглии и повышением в головном мозге уровня провоспалительных цитокинов и других провоспалительных молекул [11]. Эндогенными факторами или «стерильными», т.е. неинфекционными стимулами, активирующими микроглию, являются молекулы, образующиеся в ходе нейродеструктивного процесса. По современным представлениям, развивающееся в головном мозге «стерильное» (асептическое) воспаление является одним из факторов, в большой мере определяющим возможность разрешения или усугубления инсульта [13].

Дальнейшее развитие нейровоспалительных реакций способствует разрушению межклеточного матрикса и нарушению проницаемости ГЭБ с проникновением периферических иммунных клеток (нейтрофилов и лимфоцитов) в головной мозг, т.е. происходит взаимоактивация иммунного ответа в мозге и сосудистом русле [14]. В сыворотке крови пациентов с инсультом наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов, острофазных белков, протеаз и других молекул, способствующих развитию воспаления [8]. Таким образом, воздействие любого повреждающего фактора (в том числе, эндогенного) запускает активацию иммунного ответа как в головном мозге, так и на периферии.

Цель настоящего исследования — изучение связи воспалительных, а также аутоиммунных маркеров сыворотки крови пациентов в 1-е сутки острого периода ИИ с динамикой выраженности неврологического дефицита (1-е и 10-е сутки наблюдения) для оценки их предикционной способности.

Материал и методы

Обследовали 22 пациента (14 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст 60±15,5 года) в остром периоде верифицированного впервые атеротромботического ИИ в системе внутренней сонной артерии, включенных в исследование в первые 24 ч от момента развития заболевания.

Все пациенты получали стандартизированную терапию по поводу ИИ. Объем очага повреждения головного мозга определяли в 1-е сутки инсульта с помощью МРТ.

Контрольную группу составили 33 (18 мужчин и 15 женщин) соматически здоровых соответствующего возраста.

Критерии включения в исследование: подписание информированного согласия на участие, возраст от 45 до 75 лет; подтвержденный впервые выявленный ИИ в системе внутренней сонной артерии (атеротромботический ИИ по критериям TOAST); менее 24 ч от начала развития заболевания; неврологическая симптоматика менее 14 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS).

Критерии невключения: отказ от подписания информированного согласия; возраст менее 45 или более 75 лет; повторный инсульт; геморрагический инсульт либо спонтанное субарахноидальное кровоизлияние; ИИ в вертебробазилярной системе; расстройства сознания при поступлении до уровня сопора или комы; плохо контролируемая артериальная гипертензия с артериальным давлением более 200/100 мм рт.ст.; острый инфаркт миокарда; наличие застойной сердечной недостаточности ФК II; повышение уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) более чем в 1,5 раза; содержание креатинина в сыворотке крови более 132,6 мкмоль/л; наличие онкологических, наследственно-дегенеративных, системных аутоиммунных, инфекционных и эндокринных заболеваний в анамнезе; декомпенсация сопутствующей соматической патологии; противопоказания для проведения КТ и МРТ головного мозга; участие в других клинических исследованиях.

Исследование проведено совместно кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова и лабораторией нейроиммунологии Научного центра психического здоровья.

Было проведено динамическое клинико-неврологическое обследование пациентов (на 1-е и 10-е сутки ИИ) с оценкой выраженности неврологического дефицита, которое осуществлялось по Европейской шкале инсульта (European Stroke Scale — ESS) [15] и NIHSS [16]; КТ и МРТ головного мозга, а также иммунологическое исследование сыворотки крови с однократным определением в 1-е сутки активности маркеров воспаления — лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и α1-протеиназного ингибитора (α1-ПИ), а также уровня аутоантител (аАТ) к нейроантигенам S-100B и основному белку миелина (ОБМ).

ЛЭ — протеолитический фермент, выделяющийся из азурофильных гранул клеток-эффекторов воспаления (нейтрофилов) и обладающий широкой специфичностью к таким белковым субстратам, как эластин, коллаген, фибрин, фибриноген, компоненты комплемента (С3, С5), протеогликаны и др. Обострение ряда хронических заболеваний, в том числе нервной системы, сопровождается повышением сывороточной активности этого фермента, а также индукцией синтеза гепатоцитами одного из острофазных белков α1-ПИ, являющегося естественным ингибитором ЛЭ и обеспечивающего около 80% антипротеолитического потенциала плазмы крови.

S-100B — Ca_2^+-связывающий белок нервной ткани, оказывающий трофическое действие на нейроны и клетки глии, инициирующий синтез в том числе провоспалительных цитокинов и ферментов окислительного стресса.

ОБМ является одним из ключевых структурно-функциональных компонентов миелиновой оболочки нервных волокон, разрушение которой является универсальной реакцией нейронов на повреждение. Повышение уровня аАТ к S-100B и ОБМ в сыворотке крови происходит в результате специфической активации В-лимфоцитов и направлено на элиминацию нейроантигенов, поступивших в кровоток в результате тех или иных деструктивных процессов в головном мозге.

Для проведения иммунологического обследования образцы крови из подключичной вены после образования кровяного сгустка центрифугировали при оборотах 750 g в те-

Таблица 1. **Выраженность неврологического дефицита в обеих подгруппах пациентов по шкалам ESS и NIHSS в 1-е и 10-е сутки наблюдения**

Table 1. **The severity of the neurological condition in ESS and NIHSS scale scores in patients of selected subgroups on the 1st and 10th days of the observation (Me [25%; 75%])**

Показатель выраженности неврологического дефицита	1-я подгруппа (n=10)			2-я подгруппа (n=12)			p	
	1-е сутки	10-е сутки	p*	1-е сутки	10-е сутки	p*	1-е сутки	10-е сутки
По ESS, баллы	62 [53; 76]	77 [66; 87]	0,029	37 [26; 44]	42 [26; 49]	0,2	0,0035	0,0027
По NIHSS, баллы	9 [5; 11]	5,5 [4; 8]	0,0046	14 [11; 17]	16,4 [11; 19]	0,43	0,0016	0,00069

Примечание. p* — сравнение между показателями в подгруппе в 1-е и 10-е сутки; p — сравнение между показателями подгрупп в 1-е и 10-е сутки.
Note. * — comparison of scale scores on the 1st and 10 days; p — comparison between subgroups.

Таблица 2. **Активность/уровень воспалительных и аутоиммунных маркеров в сыворотке крови в основной группе и подгруппах пациентов с ИИ в 1-е сутки наблюдения в сравнении с контролем**

Table 2. **The activity the level of inflammatory and autoimmune markers in serum of patients on the 1st day of the examination (Me [25%; 75%])**

Иммунологический показатель	Основная группа (n=22)	p*	1-я подгруппа (n=10)	p*	2-я подгруппа (n=12)	p*	p	Контрольная группа (n=30)
ЛЭ, нмоль/мл·мин	247 [237; 275]	0,029	262,4 [242; 276]	0,0019	242,5 [218; 262]	0,038	0,035	212,8 [194,4; 218,2]
α1-ПИ, ИЕ/мл	52,9 [40;57,8]	0,00058	50,9 [39,4;57]	0,00079	55,5 [46,3;61,6]	0,00041	0,04	36,3 [32,1; 39,3]
аАТ к S-100B, ед.опт.пл.	0,69 [0,65;0,72]	0,38	0,68 [0,65;0,75]	0,36	0,69 [0,64;0,72]	0,33	0,52	0,63 [0,55; 0,73]
аАТ к ОБМ, ед.опт.пл.	0,72 [0,63;0,87]	0,48	0,83 [0,65;0,98]	0,047	0,69 [0,62;0,81]	0,22	0,03	0,74 [0,64; 0,85]

Примечание. p* — сравнение с контрольной группой; p — сравнение между 1-й и 2-й подгруппами.
Note. * — compared with the control group; p — comparison between subgroups.

чение 15 мин. Полученную сыворотку замораживали и хранили при температуре –20 °С не более 3 мес.

Энзиматическую активность ЛЭ в сыворотке крови определяли ферментативным методом [17] по скорости расщепления специфического хромогенного субстрата N-тертбутоксикарбонил-L-аланин-паранитрофенилового эфира (BOC-Ala-ONp) («ICN Biomedical Inc.», США) в условиях, подобранных для полного высвобождения фермента из комплекса ЛЭ — α1-ПИ.

Измерение функциональной активности α1-ПИ в сыворотке крови проводили с помощью спектрофотометрического метода [18], основанного на взаимодействии α1-ПИ с трипсином при использовании в качестве субстрата N-α-бензоил-L-аргининэтилового эфира гидрохлорида (BAEE) («ICN Biomedical Inc.», США). Активность α1-ПИ в сыворотке выявляли по степени торможения BAEE-эстеразной активности трипсина определенным количеством исследуемой сыворотки.

Определение уровня аАТ к S-100B и ОБМ в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) в модификации Т.П. Клюшник и соавт. [19].

Полученные результаты представлены в виде медианы и интерквартильных размахов (Me [Q_1; Q_3]). Оценку достоверности различий между независимыми выборками осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна—Уитни. Для сравнения состояния больных до и после лечения использовали W-критерий Вилкоксона. Анализ сопряженности был проведен с применением критерия χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

У всех 22 (100%) пациентов был диагностирован ИИ в каротидной системе.

В соответствии с целью исследования пациенты основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от динамики неврологического дефицита (оценка по шкале NIHSS), наблюдаемой к 10-м суткам острого периода инсульта: 10 (45,5%) больных с положительной динамикой неврологического дефицита (1-я подгруппа), 12 (54,5%) — с отрицательной динамикой/отсутствием каких-либо положительных изменений (2-я подгруппа).

В 1-й подгруппе на протяжении всего стационарного лечения ИИ менингеальных симптомов не наблюдалось ни у одного пациента; общемозговые симптомы отмечались у 7 (31,8%); у 6 (27,3%) в последующем они полностью регрессировали, у 1 (4,5%) наблюдалось уменьшение выраженности общемозгового синдрома.

Результаты оценки выраженности неврологического дефицита обеих подгрупп по шкалам ESS и NIHSS в динамике представлены в **табл. 1**.

В 1-й подгруппе средний показатель по шкале NIHSS (1-е сутки) составил 9 [5; 11] баллов, по шкале ESS — 62 [53; 76] балла. На 10-е сутки наблюдения было отмечено уменьшение выраженности неврологического дефицита: по шкале NIHSS — 5,5 [4; 8] балла (p=0,0046), по шкале ESS — 77 [66; 87] баллов (p=0,029).

У пациентов 2-й подгруппы неврологические нарушения (1-е сутки) соответствовали более тяжелой степени неврологического дефицита: средний показатель по шкале NIHSS составил 14 [11; 17] баллов, по шкале ESS — 37 [26; 44] баллов. Анализ динамики неврологического статуса (10-е сутки) выявил отсутствие положительной или отрицательной динамики: по шкале NIHSS — 16,4 [11; 19] балла (p=0,43), по шкале ESS — 42 [26; 49] балла (p=0,2).

Пациенты 1-й и 2-й подгрупп достоверно отличались между собой по объему повреждения вещества головного мозга, определяемого при МРТ в 1-е сутки после развития

инсульта (p=0,046). В 1-й подгруппе диапазон объема повреждения (значения min—max) составил 1,5—385,5 см^3, а во 2-й — 4,5—700 см^3. Следует отметить значительный разброс этого показателя внутри подгрупп и их относительное перекрывание.

Результаты определения анализируемых воспалительных и аутоиммунных маркеров в сыворотке крови пациентов с различной динамикой неврологического дефицита в 1-е сутки острого периода ИИ приведены в **табл. 2**.

Выявлено, что в 1-е сутки постинсультного периода в основной группе пациентов наблюдалось повышение активности воспалительных маркеров по сравнению с контролем (p=0,029 и p=0,00058 соответственно).

В обеих исследуемых подгруппах были повышены энзиматическая активность ЛЭ и функциональная активность α1-ПИ по отношению к контролю (p=0,0019; p=0,00079 и p=0,038; p=0,00041 соответственно), однако наиболее высокая активность ЛЭ наблюдалась в 1-й подгруппе пациентов (p=0,035). В 1-й подгруппе также определялся более высокий уровень аАТ к ОБМ по сравнению с контролем и 2-й подгруппой (p=0,047 и p=0,03 соответственно).

2-я подгруппа также характеризовалась повышенной функциональной активностью острофазного белка α1-ПИ (p=0,04) на фоне умеренно повышенной активности ЛЭ (p=0,035). Уровень аАТ к нейроантигенам в этой подгруппе оставался в пределах нормы и статистически не отличался от значений 1-й подгруппы.

Таким образом, показано, что в 1-е сутки острого периода ИИ у пациентов с относительно меньшим объемом повреждения паренхимы мозга был зафиксирован более высокий уровень активации иммунной системы (по активности/уровню определяемых иммунологических показателей).

Настоящее исследование выявило определенные особенности анализируемого спектра воспалительных и аутоиммунных маркеров для пациентов с различной динамикой неврологического дефицита.

В обеих подгруппах пациентов в 1-е сутки развития ИИ наблюдалась активация воспалительных реакций, что согласуется с современной концепцией, рассматривающей этот процесс в качестве общего неспецифического патофизиологического механизма целого ряда хронических неинфекционных заболеваний [9, 11, 14, 20]. Вместе с тем важнейшим фактором для прогноза любого заболевания является функциональное состояние регулирующих систем и резервного потенциала организма. Результаты исследования показали, что для пациентов с положительной динамикой неврологической симптоматики характерна более значительная активация нейтрофилов, являющихся эффекторными клетками, активность которых способствует разрешению воспаления и восстановлению нарушенного гомеостаза, а у пациентов с отрицательной динамикой — более значительная активность α1-ПИ (острофазного белка, синтезирующегося в печени в ответ на повышение уровня медиаторных белков воспаления), сочетающаяся с умеренным повышением активности ЛЭ. Можно предположить, что недостаточная функциональная активность нейтрофилов (по активности ЛЭ) в сочетании с высокой активностью α1-ПИ, может определяться длительностью текущего прединсультного патологического процесса в ишемизированной ткани. Также нельзя исключить, что интенсивность иммунного ответа на нарушение гомеостаза головного мозга, обусловленного ишемией или инсультом, является генетически детерминированной.

При анализе активности ЛЭ в общей группе пациентов было выявлено, что в 24% случаев повышенная активность α1-ПИ сочетается с низкой активностью ЛЭ (ниже 75 перцентиля контрольной группы). При этом выяснилось, что 80% таких пациентов входят во 2-ю подгруппу. Это наблюдение подтверждает важное значение активации нейтрофилов в плане возможной компенсации неврологического дефицита.

У пациентов 1-й подгруппы также определялась активация специфического звена иммунитета — повышение уровня аАТ к ОБМ, что было нехарактерно для пациентов с отрицательной динамикой. Можно предположить, что присутствие в крови аАТ к ОБМ в 1-е сутки после инсульта является благоприятным прогностическим фактором. Вероятно, высокий уровень антител, способствующий элиминации продуктов деструкции ткани, связан с предшествующей ишемией ткани мозга.

Можно заключить, что пациенты с положительной динамикой неврологического дефицита в остром постинсультном периоде имеют более выраженную активацию иммунной системы в 1-е сутки после развития инсульта, включая активацию нейтрофилов и аутоиммунный компонент, несмотря на то что очаг повреждения головного мозга, по данным МРТ в этой группе пациентов значительно меньше в сравнении с группой пациентов с отрицательной динамикой.

Для количественной оценки возможной предиктивной способности анализируемых иммунологических показателей в отношении динамики неврологического дефицита к 10-м суткам заболевания был проведен анализ сопряженности иммунологических показателей, определяемых в 1-е сутки, и динамикой неврологической симптоматики по шкалам ESS и NIHSS на 10-е сутки наблюдения.

У пациентов с выраженной активацией иммунных показателей в 1-е сутки после инсульта в 78% случаев в дальнейшем появлялась положительная динамика клинического состояния, подтвержденная результатами оценки неврологического статуса пациентов. В то же время у большинства пациентов, не имеющих в 1-е сутки такой активации, на 10-е сутки в 77% случаев была отрицательная динамика неврологической симптоматики (χ^2=3,6; p=0,07672) **(табл. 3)**.

Результаты настоящего анализа свидетельствуют о потенциальной предиктивной способности изучаемых иммунных показателей для прогнозирования течения острого периода ИИ, что требует обязательного подтверждения на более широкой выборке пациентов.

Методом регрессионного анализа была установлена закономерность, отражающая вероятность благоприятного/неблагоприятного течения раннего постинсультного периода в зависимости от определяемых иммунологических показателей:

$$p=\frac{1}{1+e^{-(10,9+0,03ЛЭ-0,17\,\alpha1ПИ+9,1S100+7,4ОБМ)}},$$

где p — вероятность функционального восстановления; e — основание натурального логарифма, 10,9 — регрессионная константа, 0,03 — коэффициент при показателе энзиматической активности ЛЭ, 0,17 — коэффициент при показателе функциональной активности α1-ПИ, 9,1 — коэффициент при показателе уровня аАТ к S-100B, 7,4 — коэффициент при показателе уровня аАТ к ОБМ.

Таблица 3. **Сопряженность уровня активации иммунной системы (по активности ЛЭ, α1-ПИ и уровню аАТ) в 1-е сутки острого периода ИИ с динамикой неврологического статуса на 10-е сутки**

Table 3. **The contingency of the level of immune system activation (LE and α1-PI activity and the level of autoantibodies) on the 1st day of the acute period of ischemic stroke with the dynamics of the neurological status on the 10th day of the examination (Pearson's Chi-squared test)**

Уровень активации иммунной системы в 1-е сутки наблюдения по шкалам ESS и NIHSS в основной группе (n=22)	Динамика клинических показателей по шкалам ESS и NIHSS на 10-е сутки наблюдения в основной группе (n=22)	
	1-я подгруппа, n=10	2-я подгруппа, n=12
Активация иммунной системы (n=9)	7 (78%)	2 (22%)
Без активации иммунной системы (n=13)	3 (23%)	10 (77%)

Примечание. При сравнении между подгруппами χ^2=3,6; p=0,07672.

Note. Comparison between sugroups χ^2=3,6; p=0,07672.

Таким образом, если полученное значение вероятности $p \geqslant 0{,}50$, то у пациента высока вероятность благоприятного течения острого периода инсульта; напротив, если $p<0{,}50$, то у пациента высока вероятность неблагоприятного течения острого постинсультного периода.

Проведенное сопоставление прогноза, вычисленного по приведенной формуле и оцениваемое по клиническим показателям больных к 10-м суткам стационарного лечения, выявило общую точность прогноза благоприятного/неблагоприятного течения острого периода ИИ, равную 81%. Показана высокая чувствительность (77,8%) и специфичность (83,3%) описанного в статье способа прогнозирования возможности функционального восстановления в остром периоде ИИ.

Заключение

Таким образом, совокупность полученных в работе результатов свидетельствует, что уровень активации иммунной системы (включая воспалительные и аутоиммунные реакции), определяет резервные способности организма при рассмотрении вопроса о предикции течения острого периода ИИ.

Состояние иммунной системы при развитии острого ИИ рассматривается как интегральный показатель, отражающий способность организма к восстановлению нарушенного гомеостаза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. *Доктор.Ру.* 2013;5(83):7-12.
Gusev EI, Martynov MYu, Kamchatnov PR. Ishemicheskij insul't. Sovremennoe sostoyanie problemy. *Doktor.Ru.* 2013;5(83):7-12. (In Russ.).
2. Тибекина Л.М., Кочетова О.А., Войтов В.В., Щербук Ю.А. К вопросу клинико-неврологической характеристики инсультов. *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2009;11(3):174-179.
Tibekina LM, Kochetova OA, Vojtov VV, Shherbuk YuA. K voprosu kliniko-nevrologicheskoj harakteristiki insul'tov. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta.* 2009;11(3):174-179. (In Russ.).
3. Утеулиев Е.С., Конысбаева К.К., Жангалиева Д.Р., Хабиева Т.Х. Эпидемиология и профилактика ишемического инсульта. *Вестник КазНМУ.* 2017;4:122-125.
Uteuliev ES, Konysbaeva KK, Zhangalieva DR, Habieva TKh. Epidemiologiya i profilaktika ishemicheskogo insul'ta. *Vestnik Kaz NMU.* 2017;4:122-125. (In Russ.).
4. Ермолаева Т.И., Фомина Р.В. Инсульты у лиц молодого возраста. *Здравоохранение Чувашии.* 2017;4:5-8.
Ermolaeva TI, Fomina RV. Insul'ty u lic molodogo vozrasta. *Zdravoohranenie Chuvashii.* 2017;4:5-8. (In Russ.).
5. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость ишемического инсульта. *Качество жизни. Медицина.* 2004;4(7):2-6.
Skvorcova VI. Medicinskaya i social'naya znachimost' ishemicheskogo insul'ta. *Kachestvo zhizni. Medicina.* 2004;4(7):2-6. (In Russ.).
6. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения. *Фарматека.* 2014;13(286):14-19.
Chukanova EI, Chukanova AS. Otdel'nye mekhanizmy patogeneza formirovaniya nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashcheniya. *Farmateka.* 2014;13(286):14-19. (In Russ.).
7. Нетесова Е.С., Нетесов Е.В. Нейрональные биомаркеры у пациентов с острой симптоматикой инсульта. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2016;2:4.
Netesova ES, Netesov EV. Neuronal biomarkers at patients with acute symptomatology of a stroke. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2016;2:4. (In Russ.).
8. Saengen AK, Christenson RN. Stroke Biomarkers: Progress and Challenges for Diagnosis, Prognosis, Differentiation and Treatment. *Clin Chem.* 2010;56(1):21-33.
https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.133801
9. Sotgiu S, Zanda B, Marchetti B, Fois ML, Arru G, Pes GM, Salaris FS, Arru A, Pirisi A, Rosati G. Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia. *Eur J Neurol.* 2006;13(5):505-513.
https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01280.x
10. Qin C, Fan WH, Liu Q, Shang K, Murugan M, Wu LJ, Wang W, Tian DS. Fingolimod protects against ischemic white matter damage by modulating microglia toward M2 polarization via STAT3 pathway. *Stroke.* 2017;48(12):3336-3346.
https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.018505
11. Chamorro A, Meisel A, Planas A M, Urra X, van de Beek D, Veltkamp R The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol.* 2012;8:401-410.
https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.98
12. Чуканова А.С., Чуканова Е.И., Надарейшвили Г.Г., Гулиева М.Ш., Гусев Е.И. Патогенетические аспекты формирования острой фокальной ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(12-2):4-10.
Chukanova AS, Chukanova EI, Nadarejshvili GG, Gulieva MSh, Gusev EI. Patogeneticheskie aspekty formirovaniya ostroj fokal'noj ishemii golovnogo mozga. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(12-2):4-10. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20171171224-10
13. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(12):826-837.
https://doi.org/10.1038/nri2873
14. Клюшник Т.П., Андросова Л.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Ветлугина Т.П., Никитина В.Б. Сравнительный анализ воспалительных мар-

керов при эндогенных и непсихотических психических расстройствах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2018;2(99):64-69.
Klyushnik TP, Androsova LV, Zozulya SA, Otman IN, Vetlugina TP, Nikitina VB. Sravnitel'nyj analiz vospalitel'nyh markerov pri ehndogennyh i nepsihoticheskih psihicheskih rasstrojstvah. *Sibirskij Vestnik Psihiatrii i Narkologii.* 2018;2(99):64-69. (In Russ.).
https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-64-69

15. Hantson L, De Weerdt W, De Keyser J, Diener HC, Franke C, Palm R, Van Orshoven M, Schoonderwalt H, De Klippel N, Herroelen L, Feys H. The European Stroke Scale. *Stroke.* 1994;25(11):2215-2219.
https://doi.org/10.1161/01.str.25.11.2215

16. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, Rorick M, Moomaw CJ, Walker M. Measurement of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989;20:864-870.
https://doi.org/10.1161/01.str.20.7.864

17. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным α1-протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопросы медицинской химии.* 1994;40(3):20-25.
Docenko VL, Neshkova EA, Yarovaya GA. Vyyavlenie lejkocitarnoj ehlastazy cheloveka iz kompleksa s plazmennym α1-proteinaznym ingibitorom poeyoehnzimaticheskoj aktivnosti s sinteticheskim substratom. *Voprosi Medicinskoj Himii.* 1994;40(3):20-25. (In Russ.).

18. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности альфа-1-антитрипсина и альфа-2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопросы медицинской химии.* 1979;25(4):494-499.
Nartikova VF, Paskhina TS. Unificirovannyj metod opredeleniya aktivnosti al'fa-1-antitripsina i al'fa-2-makroglobulina v syvorotke (plazme) krovi cheloveka. *Voprosi Medicinskoj Himii.* 1979;25(4):494-499. (In Russ.).

19. Клюшник Т.П., Лидеман Р.Р, Даниловская Е.В. Аутоантитела к фактору роста нервов при патологии развития нервной системы. *Российский Вестник перинатологии и педиатрии.* 1997;3:36-40.
Klyushnik TP, Lideman RR, Danilovskaya EV. Autoantitela k faktoru rosta nervov pri patologii razvitiya nervnoj sistemy. *Rossijskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 1997;3:36-40. (In Russ.).

20. Бохан Н.А. Клюшник Т.П., Зозуля С.А., Олейчик И.В. (ред.). *Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний.* Новосибирск: Издательство СО РАН; 2017.
Bohan NA, Klyushnik TP, Zozulya SA, Olejchik IV. *Markery aktivacii immunnoj sistemy v monitoring techeniya ehndogennyh psihicheskih zabolevanij.* Novosibirsk: Izdatel'stvo SO RAN; 2017. (In Russ.).

Поступила 07.06.19
Received 07.06.19
Принята к печати 21.07.19
Accepted 21.07.19