

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hepatic fibrosis: Concept to treatment / C. Trautwein [et al.] // J. Hepatology. — 2015. — Vol. 62. — P. 15–24.
2. Шептулина, А. Ф. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров / А. Ф. Шептулина, Е. Н. Широрова, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол. — 2015. — № 2. — С. 28–40.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // J. Hepatology. — 2012. — Vol. 57. — P. 167–185.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // J. Hepatology. — 2015. — Vol. 63. — P. 199–236.
5. Шифф, Ю. Введение в гепатологию / Ю. Шифф, М. Соррел, У. Мэддрей; пер. с англ. под ред. В. Т. Ивашкина [и др.]. — М.: ГЭОТАР, 2011. — С. 122–140.
6. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // J. Hepatology. — 2015. — Vol. 63. — P. 237–264.
7. Castera, L. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C / L. Castera // Hepatol. Int. — 2011. — Vol. 5. — P. 625–634.
8. Фёдоров, П. Н. Лабораторные маркеры фиброза печени / П. Н. Фёдоров, Н. А. Беляков // Мед. академический журнал. — 2014. — Т. 14, № 1. — С. 16–23.
9. Red cell distribution width as a potential index to assess the severity of hepatitis B virus-related liver diseases / R. Huang [et al.] // Hepatology Research. — 2014. — Vol. 44. — P. 464–470.
10. Evaluation of mean platelet volume in patients with hepatitis B virus infection / Y. Hu [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. — 2014. — Vol. 7, № 11. — P. 4207–4213.
11. Clinical usefulness of mean platelet volume and red blood cell distribution width to platelet ratio for predicting the severity of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus patients / E. Karagoz [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2014. — Vol. 26, № 12. — P. 1320–1324.
12. Mean platelet volume is an important predictor of hepatitis C but not hepatitis B liver damage / A. T. Eminler [et al.] // Journal of Research in Medical Sciences. — 2015. — Vol. 20, № 9. — P. 464–470.
13. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C.-T. Wai [et al.] // Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 518–526.
14. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model / X. Forns [et al.] // Hepatology. — 2002. — Vol. 36, № 4. — P. 986–992.
15. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection, comparison with liver biopsy and Fibrotest / A. Vallet-Pichard [et al.] // Hepatology. — 2007. — Vol. 46, № 1. — P. 32–36.
16. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B / K. Zhou [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 25. — P. 1569–1577.
17. Modeling hepatic fibrosis in African American and Caucasian American patients with chronic hepatitis C virus infection / R. J. Fontana [et al.] // Hepatology. — 2006. — Vol. 44, № 4. — P. 925–935.
18. Малаева, Е. Г. Гастроэнтерология: учеб. пособие / Е. Г. Малаева. — Минск: Новое знание, 2016. — 330 с.

Поступила 11.05.2016

УДК 616-005.4:612.017.1]:616.831-005.8-036.11

### ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ПРЕХОДЯЩИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

*Н. В. Галиновская<sup>1</sup>, М. Г. Шитикова<sup>2</sup>, Н. И. Шевко<sup>2</sup>,  
Е. В. Воронаев<sup>1</sup>, Т. Джанелидзе<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

<sup>3</sup>Региональный госпиталь, г. Кутаиси, Грузия

**Цель:** выявить особенности иммунологического статуса по результатам иммунофенотипирования лейкоцитов периферической крови у пациентов с различными формами преходящих нарушений мозгового кровообращения (ПНМК) в сравнении с инфарктом мозга (ИМ).

**Материалы и методы.** Обследовано 14 пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА), 7 — с церебральным гипертоническим кризом (ЦГК), 9 — с лакунарным ИМ, 9 волонтеров. Всем обследуемым выполнено иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови, у них определялся уровень иммуноглобулинов иммунотурбодиметрическим методом на 1-е сутки заболевания.

**Результаты.** Были определены специфические черты воспалительного процесса, представленного активацией классического пути воспаления у пациентов с ЦГК на 1-е сутки заболевания в виде повышения уровня белков комплемента, активности Т- и В-клеточного звена иммунитета в сочетании с низкой экспрессией молекул адгезии. В группе ТИА отмечено угнетение клеточного звена иммунитета без активации гуморального, что отличает ПНМК от ИМ.

**Заключение.** Отсутствия активации В-клеточного звена иммунитета у пациентов с ЦГК и ТИА и низкий уровень экспрессии молекул адгезии составляют саногенетический компонент ПНМК при сравнении с ИМ.

**Ключевые слова:** транзиторная ишемическая атака, церебральный гипертонический криз, иммунофенотипирование лейкоцитов, воспаление.

### FEATURES OF THE IMMUNOLOGICAL STATUS IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF TRANSIENT DISTURBANCES OF CEREBRAL BLOOD CIRCULATION

*N. V. Galinovskaya<sup>1</sup>, M. G. Shitikova<sup>2</sup>, N. I. Shevko<sup>2</sup>,  
E. V. Voronayev<sup>1</sup>, T. Janelidze<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

<sup>3</sup>Kutaisi Regional Hospital, Georgia

**Objective:** to determine special features of the immunological status as a result of immunophenotyping of peripheral blood leukocytes in patients with different transient disturbances of cerebral blood circulation in comparison with patients with stroke.

**Material and methods.** We examined 14 patients with transient ischemic attack (TIA), 7 patients with cerebral hypertensive crisis (CHC), 9 patients with lacunar stroke, and 9 volunteers. All the patients underwent immunophenotyping of peripheral blood leukocytes and their immunoglobulin level was determined by immunoturbidimetric method on the first day after admission.

**Results.** We have defined the specific features of the inflammatory process presented by activation of the classical way of inflammation in CHC patients on the first day of the illness in the form of increased level of proteins of the complement system, activity of T- and B-cellular links of immunity in a combination with low expression of adhesion molecules. We have revealed depression of T-cellular immunity without activation of B-cellular immunity in TIA group, which distinguishes transient disturbances of cerebral blood circulation from stroke.

**Conclusion.** Absence of the activation of B-cellular immunity in patients with CHC and TIA and low level of the expression of adhesion molecules make the sanogenic potential of transient disturbances of cerebral blood circulation in comparison with stroke.

**Key words:** transient ischemic attack, cerebral hypertensive crisis, immunophenotyping of leukocytes, inflammation.

### **Введение**

ПНМК — пароксизмальные нарушение функций головного мозга, обусловленные его ишемией, проявляющиеся очаговыми и (или) общемозговыми симптомами, регрессирующими в течение суток [1], к которым относят ТИА и ЦГК [1–3]. В связи с неопределенностью клинических критериев ПНМК, не позволяющих достоверно выставить диагноз, в 2013 г. было предложено введение термина «острый цереброваскулярный синдром», включающий ТИА и ИМ с длительностью симптомов менее 24 ч [4]. При полной обратимости неврологического дефицита у 4–8 % пациентов, перенесших ПНМК, в течение месяца развивается ИМ; в течение 5 лет — 30 % имеют стойкий дефект [1, 2, 5].

Ранее в ряде работ рассматривался патогенез ПНМК с позиции нейроиммуноэндокринной теории [6–9]. Для пациентов с ТИА и ЦГК в сравнительном аспекте с группой ИМ были продемонстрированы различия состояния вегетативного статуса по результатам оценки вариабельности сердечного ритма как первого звена нейроиммуноэндокринной системы [7, 9], тиреоидного гормонального статуса [8]. Иммунная система является одним из звеньев ответа нейроиммуноэндокринной стресс-реализующей системы на любое патологическое событие [10]. Изменение в состоянии ее параметров реализуется в течение нескольких дней и недель и сохраняется продолжительное время [10]. Согласно литературным данным, при ИМ имеют место изменения в состоянии клеточного и гуморального иммунитета в виде угнетения первого и активации второго звена, снижения активности лимфоцитов (LYM) натуральных киллеров (НК) с поверхностным маркером CD16+, повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов (Ig) [10, 11]. На фоне лейкоцитоза и лимфопении показано уменьшение зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), иммунорегуляторных субпопуляций Т-хелперов (CD4+) и цитотоксических LYM (CD8+); увеличение уровня Ig A, ЦИК, повышение В-лимфоцитов (CD20+). Выявлено

уменьшение числа клеток, экспрессирующих рецепторы для IL-2 (CD25+) и трансферрина (CD 71+) [10, 11]. На функциональный исход к концу госпитализации влияло нарастание нейтрофильного (NEI) лейкоцитоза, снижение Т-хелперов и IgM и увеличение IgA [10, 11].

Согласно литературным данным, выявлена связь вегетативного, гормонального и иммунологического статуса [6, 7, 8] с медиаторами системного воспаления [12]. Изменения иммунного статуса также имели значение для определения прогноза развития инфекционных осложнений после перенесенного ИМ. При этом была выявлена неоднородность популяции пациентов с ИМ [11].

Таким образом, было показано, что изменения в иммунной системе являются обязательным компонентом ишемии головного мозга. Отдельные формы могут различаться звеньями, задействованными на данном этапе патогенетического процесса, а полная картина поможет определить ведущие механизмы, отличающие ПНМК от ИМ, что, позволит разработать патогенетически обоснованные схемы профилактики более тяжелых ишемических повреждений.

### **Цель исследования**

Выявить особенности иммунологического статуса по результатам иммунофенотипирования лейкоцитов периферической крови у пациентов с различными формами ПНМК в сравнении с ИМ.

### **Материал и методы**

Исследование проводилось на базе I неврологического отделения У «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ». Было обследовано 39 человек: 14 пациентов с ТИА (8 женщин и 6 мужчин, средний возраст 69,5 (67–78) года), 7 — с ЦГК (5 женщин и 2 мужчин; 60,5 (54,5–65) года). Сравнительную группу составили лица с лакунарным ИМ не более 1,5 см по данным нейровизуализации (9 человек: 5 женщин и 4 мужчин; 70 (64–82) лет) и 9 волонтеров (6 женщин и 3 мужчин; 56,5 (45–65) года). Пациенты из всех групп проходили клиническое обследование, согласно протоколам диагностики и лечения невро-

логических заболеваний Республики Беларусь [14]. При проведении исследования было получено их информированное согласие. Исследование одобрено Советом по этике УО «ГомГМУ». Неврологический дефицит у пациентов с ИМ был оценен посредством шкалы инсульта Американского национального института здоровья (NIHSS): тяжесть неврологического дефицита на 1-е сутки составила 2 (2–4) балла; на 10–12-е сутки — 1 (0–2) балл. Пациенты с ТИА предъявляли жалобы на слабость в конечностях (64 %, 9 чел.), головную боль (42 %, 6 чел.), нарушение речи (42 %, 6 чел.); головокружение (36 %, 5 чел.). При поступлении были выявлены: гемипарез (71 %, 10 чел.), асимметрия глубоких рефлексов и симптом Бабинского (71 %, 10 чел.); нарушение речи (42 %, 6 чел.); неустойчивость в позе Ромберга (36 %, 5 чел.), снижение поверхностной чувствительности (36 %, 5 чел.). 90-дневный риск ИМ по шкале ABCD2 составил 5 (4–6). Лица с ЦГК жаловались на головную боль (60 %, 4 чел.), слабость в конечностях (40 %, 3 чел.). Объективно было выявлено: легкий гемипарез (40 %, 3 чел.); статокINETические нарушения (70 %, 5 чел.), пирамидные знаки с одной стороны (30 %, 2 чел.). Сопутствующая патология у обследованных пациентов преимущественно была представлена артериальной гипертензией (86 %, 12 чел. у пациентов с ТИА, 78 %, 7 чел. — при ИМ, 100 %, 7 чел — при ЦГК) и ишемической болезнью

сердца (79 %, 11 чел. у пациентов с ТИА, 78 %, 7 чел. — при ИМ, 43 %, 3 чел. — при ЦГК). У лиц контрольной группы на момент обследования признаков соматической патологии выявлено не было.

Имунофенотипирование лейкоцитов периферической крови проводилось на проточном цитофлюориметре BD FACS Canto II в условиях лаборатории клеточных технологий ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель. Определение уровня Ig проводили иммунотурбодиметрическим методом с использованием биохимического анализатора «Architect c8000» («ABBOTT», США). Забор венозной крови из локтевой вены осуществляли утром, натощак, на 1 сутки, в подготовленные емкости.

Статистический анализ проведен с помощью программы «Statistica» 7.0. Полученные данные представлены в виде медианы и верхнего-нижнего квартилей: Me (LQ-UQ). Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использован критерий Манна-Уитни. Для определения прогностической значимости применялся метод логистического нелинейного регрессионного анализа [16].

**Результаты и обсуждение**

Данные о состоянии иммунного статуса у пациентов с различными формами ишемии головного мозга представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Фенотипический анализ лейкоцитов лиц с ПНМК, ИМ и в контроле

Показатель	Группа			
	ЦГК	ТИА	ИМ	контроль
1	2	3	4	5
ЦИК, МЕ/мл	53 (44,5–86,5)*	42 (22–66)	59 (45–76,5)*	31 (23–35)
Ig G, г/л	10,4 (10,4–12,3) <sup>oo</sup>	12,4 (11,3–13) <sup>+</sup>	9,96 (9,04–11,29)	11,3 (9,1–12,3)
Ig A, г/л	2,7 (1,8–3,4)	3 (2,5–3,6)	1,9 (1,65–2,7)	2,4 (1,8–3,2)
Ig M, г/л	1,8 (1,4–1,8) <sup>o+</sup>	1,2 (0,7–1,3)	0,79 (0,7–1,5)	1,3 (1,1–1,6)
C <sub>3</sub> , г/л	1,7 (1,5–1,8) <sup>oo+</sup>	1,3 (1,16–1,35)	1,26 (1,21–1,35)	1,3 (1,1–1,4)
C <sub>4</sub> , г/л	0,52 (0,51–0,52) <sup>oo+</sup>	0,32 (0,26–0,38)	0,42 (0,24–0,52)	0,3 (0,2–1,4)
LYM CD19+, %	12,8 (10–13,9)	10,7 (6,1–14,1)	7,5 (6,1–13,4)	8,2 (6,2–11,5)
LYM CD19+, abs × 10 <sup>9</sup> /л	0,3 (0,27–0,38) <sup>oo+</sup>	0,16 (0,11–0,24)	0,1 (0,08–0,2)	0,1 (0–0,2)
LYM CD3+, %	78,6 (67,6–78,9)	80,1 (70,4–83,7)	74 (70,1–75,3)	75,5 (69,1–77,8)
LYM CD3+, abs × 10 <sup>9</sup> /л	2,3 (1,6–2,4) <sup>oo+</sup>	1,4 (1,17–1,97)	1,3 (0,8–1,5)	1,2 (0,6–1,5)
LYM NK, %	7,3 (7,1–7,9) <sup>o+</sup>	11,05 (7,9–12,2) <sup>**</sup>	16,4 (13,3–18,8)	17,5 (14,1–19,5)
LYM NK, abs × 10 <sup>9</sup> /л	0,22 (0,18–0,24)	0,22 (0,11–0,28)	0,21 (0,21–0,27)	0,24 (0,08–0,41)
LYM CD3+CD4+L, %	40,8 (39,1–51,6)	44,7 (38,3–56,7)	42,9 (37,5–57,6)	45,3 (41–53)
LYM CD3+CD4+L, abs × 10 <sup>9</sup> /л	1,22 (0,88–1,57) <sup>o+</sup>	0,91 (0,71–1,06)	0,65 (0,56–0,96)	0,8 (0,4–0,9)
LYM CD3+CD8-, %	2,3 (1,2–3,4)*	4,4 (1,5–5,6)	3,9 (2,7–4,4)	4,6 (3,7–7,8)
LYM CD3+CD8+L, %	28,1 (26,9–29,5)	24,3 (20,9–28,7)	23,2 (14,7–40,3)	25,6 (17,4–28,1)
LYM CD3+CD8+L, abs × 10 <sup>9</sup> /л	0,77 (0,74–0,8) <sup>oo+</sup>	0,43 (0,3–0,69)	0,32 (0,27–0,7)	0,4 (0,1–0,5)
LYM CD3+CD4+-CD3+, %	57,6 (52,4–62,6)	62,5 (49,7–67,3)	62,6 (45–76,2)	61,9 (53,6–65,3)
LYM CD3+CD4+-CD3+, abs	1,2 (0,85–1,56) <sup>+</sup>	0,89 (0,68–1,04)	0,65 (0,56–0,95)	0,8 (0,4–0,9)
LYM CD3+CD8+-CD3+, %	39,1 (31,3–44,5)	31,2 (25,5–37,1)	31,9 (20,6–47,6)	31,4 (25–39,4)
LYM CD3+CD8+-CD3+, abs	0,75 (0,72–0,8) <sup>oo+</sup>	0,41 (0,28–0,69)	0,3 (0,26–0,68)	0,4 (0,1–0,5)
LYM CD3+CD4+CD8+-CD3+, %	0,7 (0,6–0,9)	1,2 (0,6–1,7)	0,9 (0,6–1,8)	1,5 (0,8–1,6)
LYM NKCD8+, %	23,5 (23,1–25,5)	35,6 (28,9–39,5) <sup>+</sup>	24,2 (21,4–33,4)	34,9 (24,7–41,4)

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5
LYM NKCD 8+,abs	0,057 (0,036–0,07)	0,081 (0,026–0,114)	0,052 (0,045–0,086)	0,1 (0–0,1)
LYM CTLCD16+, %	32,4 (18,7–37,7)	18,8 (9,4–22,9)*	14,4 (8,5–18,8)*	29,6 (26,6–34,7)
LYM CTL CD 16+ (от CD3+), abs	12,4 (7,3–14,4)	5,5 (2,16–7,42)	3,2 (2,72–9,38)	7,8 (2,6–11,6)
MON CD16+, %	26,8 (26,7–40,7)	22,8 (19,6–40,3)*	21,3 (14,1–27,2)	13,9 (13,1–19)
MON CD16+, abs	0,2 (0,07–0,28)	0,13(0,08–0,16)*	0,09 (0,04–0,13)	0,06 (0,02–0,08)
LYM CD3+HLA-DR+-CD3+, %	10,1 (9,9–16,2)	15,6 (7,6–20,6)	9,2 (8,7–17,6)	12,4 (9,7–15,6)
LYM CD3+HLA-DR+-CD3+, abs	0,23 (0,19–0,27) <sup>+</sup>	0,16 (0,11–0,29)	0,12 (0,09–0,15)	0,1 (0–0,2)
LYM CD3+CD38+-CD3+, %	22,4 (21,3–25)	24,8 (17,3–34,4)	19,7 (15,6–22,3)	30,7 (21,5–39,2)
LYM CD3+CD38+-CD3+, abs	0,53 (0,33–0,54) <sup>+</sup>	0,37 (0,25–0,51) <sup>+</sup>	0,25 (0,18–0,27)*	0,3 (0,2–0,5)
LYM CD3+CD4+HLA-DR+-TH, %	6,5 (5,3–8,2)	8,8 (5,9–11,7)	7,3 (5,9–7,9)	7,3 (6,6–8,4)
LYM CD3+CD4+HLA-DR+-TH (от CD3+),abs	0,082 (0,07–0,1) <sup>++</sup>	0,69 (0,052–0,11) <sup>++</sup>	0,05 (0,042–0,056)	0,1 (0–0,1)
LYM CD3+CD4+CD38+-TH, %	21,5 (20,9–27,4)*	32,7(23,7–35,8)** <sup>+</sup>	18,9 (18,2–29,9)*	41,8 (34,5–50,2)
LYM CD3+CD4+CD38+-TH (от CD3+),abs	0,33 (0,21–0,33)	0,25 (0,22–0,34) <sup>+</sup>	0,18 (0,11–0,21)	0,3 (0,1–0,5)
LYM CD3+CD8+HLA-DR+-CTL, %	14,3 (14,3–30,9)	22,4 (9,6–31,2)	14 (9,1–17,7)	13,2 (7,9–13,7)
LYMCD3+CD8+HLA-DR+-CTL (отCD3+), abs	0,15 (0,1–0,16)* <sup>+</sup>	0,07 (0,033–0,17)	0,06 (0,03–0,09)	0 (0–0,1)
LYM CD3+CD8+CD38+-CTL, %	22,7 (17,1–44)	24 (12,2–32,8)	22,4 (20–27,8)	24,6 (21,5–32,6)
LYM CD3+CD8+CD38+-CTL (от CD3+), abs	0,18 (0,18–0,29)* <sup>°</sup>	0,1 (0,056–0,14)	0,06 (0,04–0,16)	0,1 (0–0,1)
MON CD4+CD38-, %	96,7 (96–97,9) <sup>°</sup>	8,7 (5–91)* <sup>+</sup>	94,4 (93,9–96)	97,5 (93,2–97,5)
MON CD4+-CD38+, %	89,5 (88,5–91,7) <sup>°</sup>	8,9 (6,2–83,9)* <sup>++</sup>	88,8 (74,6–90,9)	89,4 (85,5–90)
MON CD4+CD38+, %	88 (88,5–91,7) <sup>°</sup>	81,8 (77,2–87,2)	86,1 (84–88,3)	80,9 (77,9–88,4)
LYM CD3+CD8+CD45RA+-CTL, %	28,9 (12,8–31,8)	32,4 (29,7–38) <sup>+</sup>	23,2 (9,4–32,4)	39,2 (25,6–55,6)
LYM CD3+CD8+CD45RO+-CTL, %	49,9 (33,8–74,1) <sup>°°</sup>	31 (23,8–43,3) <sup>+</sup>	52,9 (33,2–79,5)	29 (20,2–43,8)
LYM CTL CD45RA + CD45RO+-CTL, %	18,3 (16,7–27,4)	26,4 (22,2–38)	23,8 (14,6–34,8)**	35,5(220,7–40,7)
LYM CD3+CD4+CD45RA+-TH, %	13 (9–31,5)	18,3 (12,1–32,9)	17,2 (11,8–22,8)*	26,8 (18,9–33,6)
LYM CD3+CD4+CD45RO+-TH, %	71,3 (23–78,8)	57 (45,3–70,6)	59,4 (48,6–61,6)	47,9 (45,4–54,6)
LYM TH LYM CD45RA+CD45RO+-TH, %	15,7 (12,9–29,9)	16,6 (12,3–26,7)	24,6 (19,9–28,8)	21,4 (16–26,1)
LYM CD4+RA+-CD3+, %	10,2 (8,5–25,1)	16,7 (10,8–24,7)	11,9 (8,5–20,4)*	25,6 (18,9–31,8)
LYM CD4+RO+-CD3+, %	17,1 (15–44,2)	39,1 (32,5–51,1)	53,2 (36,9–57,8)	37,2 (34,2–39)
LYM CD8+RA+-CD3+, %	15,8 (6,4–23,8)	18,4 (14,8–28,9) <sup>+</sup>	9,9 (6,1–13,9)*	21 (16,2–25,1)
LYM CD8+RO+-CD3+, %	36,1 (21,5–51,4)* <sup>°</sup>	17,3 (13,7–19,9)	22,5 (18,8–44)*	16,9 (11–18,2)
LYM CD71+, %	3,2 (2,7–3,2)*	1,6 (1–2,7)	1,9 (0,4–3,6)	1,0 (0,7–1,5)
LYM CD95+, %	0,9 (0,7–3,3)	1,1 (0,9–1,3)	0,6 (0,3–2,1)	1,5 (0,6–1,6)
LYM CD18+, %	70,2 (42,7–79,1)	54,7(40,2–66,6)	55,9 (46,1–66,2)	63,9 (61,7–66,9)
LYM CD18+CD11A+, %	47,8 (42,4–49,9)	43,1 (34,4–59,5)	35,6 (33,5–61,5)	58,4 (45,8–65,2)
LYM CD11A+, %	92,7 (92,6–93,2)**	97,9 (90–98,7)	92,8 (83,7–96,7)**	97,5 (96,8–98,5)
LYM CD18+CD11C+, %	12,2 (10,9–15,5)	9,4 (8,4–15,1) <sup>+</sup>	16,8 (15,3–17,9)	14,3 (12,2–16)
LYM CD11C+, %	17,2 (11,8–18,2)	12,9 (11–17,1) <sup>+</sup>	19,1 (17,9–21,9)*	16 (13,9–17,5)
MON CD71+, %	8,2 (7,5–17,1) <sup>°°</sup>	8,7 (2,9–36,4)	5,5 (4,2–23,4)	9,8 (8,3–13,6)
MON CD95+, %	1,2 (1,1–13,9)	3,3 (1,7–8,5)	3,6 (1,5–7,2)	2,5 (2,2–5,2)
MON CD18+, %	99,7 (99,6–99,9)	99,9 (99,7–100) <sup>+</sup>	99,6 (99–99,8)	99,8 (99,3–99,9)
MON CD18+CD11A+, %	99,7 (99,6–99,9)	99,8 (99,5–99,9)	99 (96,4–99,8)	99,8 (99,3–99,8)
MON CD11A+, %	99,9 (99,9–100)	100	100 (99,9–100)	100 (99,8–100)
MON CD18+CD11C+, %	98,6 (92,9–98,7)	98,1 (97,8–98,7)* <sup>+</sup>	96,1 (95,1–97,3)	96,7 (95,6–97,9)
MON CD11C+, %	98,7 (94,6–99,1)	98,6 (97,8–98,9) <sup>+</sup>	96,7 (96,2–97,8)	97,3 (96,6–98,4)
NEI CD18+11A+, %	93,3 (88,6–98,2)* <sup>°</sup>	98,5 (98,7–99,8) <sup>+</sup>	98,3 (97,5–99)*	99,6 (98,9–99,7)
NEI CD11A+, %	93,4 (88,6–98,2)* <sup>°++</sup>	99,9 (99,2–99,9) <sup>+</sup>	98,7 (97,8–99,5)*	99,8 (99,8–99,9)
NEI CD18+11C+, %	99,4 (99,3–99,7)* <sup>°</sup>	98,9 (95,4–99,1)	99,6 (97,8–99,7)	97,7 (94,8–98,8)

\* — p < 0,05; \*\* — p < 0,1 по отношению к контролю; ° — p < 0,05; °° — по отношению к группе ТИА;  
<sup>+</sup> — p < 0,05; <sup>++</sup> — p < 0,1 по отношению к группе ИМ.

Как следует из данных таблицы 1, у пациентов с ЦГК имело место повышение ЦИК по сравнению с контролем ( $p = 0,027$ ), что свидетельствует об активации эффекторного звена гуморального иммунитета [10], активация системы комплемента в виде повышения уровня белков  $C_3$  ( $p = 0,057$ ) и  $C_4$  ( $p = 0,003$ ). Более высокие значения  $C_3$  и  $C_4$  были выявлены в данной группе по сравнению с группами ТИА ( $C_3$ :  $p = 0,01$ ;  $C_4$ ,  $p = 0,004$ ) и ИМ ( $C_3$ :  $p = 0,03$ ;  $C_4$ ,  $p = 0,049$ ). В этой же группе пациентов имело место повышение уровня абсолютного значения LYM с поверхностным маркером CD 19+, abs по сравнению с контролем ( $p = 0,019$ ), группами ТИА ( $p = 0,02$ ) и ИМ ( $p = 0,03$ ). Маркер CD 19+ представляет собой трансмембранный белок B-LYM, принимающий участие в антиген-независимой Ig-индуцированной активации B-LYM [11, 12]. Аналогично распределились Med в отношении зрелых T-LYM с маркером CD3+:  $p = 0,02$  — по сравнению с контролем;  $p = 0,042$  — с ТИА;  $p = 0,03$  — с ИМ. Было выявлено значительное снижение LYM NK в процентном соотношении ( $p = 0,017$  — по сравнению с контролем и  $p = 0,01$  — с ИМ) при сохранении абсолютного значения LYMNK. Значимо большие значения у лиц с ЦГК были выявлены для субпопуляции цитотоксических T-LYM с различными вариантами гейтирования: LYMCD3+CD8+L, abs у лиц с ЦГК по сравнению с контролем ( $p = 0,008$ ), ТИА ( $p = 0,04$ ) и ИМ ( $p = 0,02$ ) и CD3+, abs по сравнению с контролем ( $p = 0,008$ ), ТИА ( $p = 0,04$ ) и ИМ ( $p = 0,01$ ), что указывает на активный воспалительный ответ в данной группе. Активированные T-LYM Т-хелперного звена с фенотипом CD3+CD4+CD38+ были вдвое ниже, чем у волонтеров ( $p = 0,028$ ) и не различались у пациентов с ТИА и ИМ.

Субпопуляция зрелых активированных цитотоксических T-LYM с маркером основного комплекса гистосовместимости CD3+CD8+HLA-DR+, гейтированная по цитотоксическим LYM-CTL (от CD3+), abs характеризующая отсроченный воспалительный ответ, была значительно большей в группе ЦГК ( $p = 0,0005$ ) и указывала на сохранение в ней адекватного иммунного ответа [16], что подтверждалось более низким значением этой субфракции в группе лиц с ИМ ( $p = 0,03$ ). Более высоким был уровень цитотоксических T-LYM, характеризующих острый ответ CD3+CD8+CD38+-CTL (от CD3+), abs:  $p = 0,02$  — по сравнению с контролем;  $p = 0,016$  — с ТИА. Популяция цитотоксических T-LYM с маркерами CD8+45RO+, гейтированная по CD3+, существенно большая при ЦГК по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,006$ ), указывала на преобладание STLLYM памяти над STL-наивными. Эта же субпопуляция отли-

чала группу ЦГК от ТИА ( $p = 0,009$ ) при больших значениях для первой. Более высоким был уровень LYM с поверхностным маркером CD71+ — рецептором к трансферрину ( $p = 0,018$ ). Подобные изменения могут объясняться более напряженным иммунным ответом и не характерны для описанных ранее при ИМ [11].

Более низким по сравнению с контролем был процент LYM с поверхностной экспрессией молекул адгезии: LYM CD11A+ ( $p = 0,07$ ) и нейтрофилов фенотипов NEI CD18+11A+ ( $p = 0,006$ ), NEI CD11A+ ( $p = 0,005$ ), NEI CD18+11C+ ( $p = 0,035$ ). Сходные различия были выявлены нами при сравнении групп ЦГК и ТИА: NEI CD18+11A+ ( $p = 0,005$ ), NEI CD11A+ ( $p = 0,002$ ), NEI CD18+11C+ ( $p = 0,023$ ), что, вероятно, предопределяло формирование очага ишемии у лиц с ЦГК.

У пациентов с ТИА было выявлено снижение уровня LYM в процентном соотношении ( $p = 0,01$ ) и в абсолютных цифрах ( $p = 0,05$ ) по сравнению с контролем. Более низким был процент цитотоксических LYM CD 16+ ( $p = 0,005$ ). Ранее подобные изменения были описаны при оценке иммунного статуса у пациентов с ИМ и расценены как признак угнетения первого клеточного неспецифического звена иммунной системы [10, 16]. В то же время моноциты (MON) с маркером CD16+ в группе ТИА были более высокими, чем у волонтеров как в процентном соотношении ( $p = 0,03$ ), так и в абсолютных цифрах ( $p = 0,006$ ), что указывало на вялотекущий хронический воспалительный процесс. Также было определено повышение пула MON CD16+ abs ( $p = 0,006$ ), MON CD18+CD11C+ ( $p = 0,039$ ). Аналогично группе ЦГК и ИМ, у лиц с ТИА было выявлено снижение субпопуляции хелперных T-LYM с фенотипом CD3+CD4+CD38+ с гейтированием по Т-хелперам ( $p = 0,058$ ). Отличительной особенностью группы ТИА было значимое и существенное снижение MON CD4+ без экспрессии CD38+ ( $p = 0,02$  — по сравнению с контролем;  $p = 0,01$  — с ЦГК) и с экспрессией CD38+ ( $p = 0,015$  — с контролем;  $p = 0,003$  — с ЦГК). Нужно отметить, что изучаемые субпопуляции в группе ИМ были существенно выше: CD4+CD38+ ( $p = 0,03$  — с ИМ) и CD4+-CD38+ ( $p = 0,007$  — с ИМ). Более высоким у лиц с ТИА был процент MON с экспрессией поверхностных молекул адгезии CD18+11C+ ( $p = 0,039$ ), что также свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса. В противовес научным публикациям, посвященным изучению иммунного статуса при ИМ [10, 16], у лиц с ТИА нами не было выявлено признаков активации гуморального иммунитета в виде повышения IgA, ЦИК, субпопуляции B-LYMCD19+, снижения уровня IgM, что может быть расценено как протективный фактор в отношении формирования некроза при общей схожести иммуно-

логическогостатуса при ПНМК и ИМ. Учитывая тесную связь иммунного статуса с летальным исходом при ИМ, подобное заключение определяет различия между ИМ и ТИА [10, 16]. Реактивных изменений системы комплемента у пациентов с ТИА определено не было.

Группу ЦГК от ТИА отличал более высокий уровень IgG у последних ( $p = 0,054$ ), более низкий — IgM ( $p = 0,039$ ) и белков системы комплемента  $C_3$  ( $p = 0,01$ ) и  $C_4$  ( $p = 0,004$ ). Когорта ТИА различалась с ЦГК более низким абсолютным уровнем LYM CD 19+, abs ( $p = 0,02$ ) и LYM CD3+, abs ( $p = 0,042$ ), цитотоксических T-LYM — CD3+CD8+, abs ( $p = 0,04$ ) и CTL с экспрессией маркеров ранней активации CD3+CD8+CD38+, abs ( $p = 0,016$ ). Относительный уровень MON с маркерами острого воспалительного ответа был самым низким в группе ТИА: MON CD4+CD38- ( $p = 0,01$ ), MON CD4+-CD38+ ( $p = 0,003$ ), MON CD4+ CD38+ ( $p = 0,035$ ). Более высоким при ЦГК по сравнению с ТИА был уровень клеток памяти CTL T-LYM различного гейтирования: CD3+CD8+CD45RO+, гейтированные по CTL ( $p = 0,051$ ) и CD3+CD8+45RO+, гейтированные по CD3+ ( $p = 0,05$ ). Имел место в данной группе более низкий уровень MON CD71+ ( $p = 0,052$ ). Более низкими у пациентов с ЦГК были уровни NEI с экспрессией поверхностных молекул адгезии: NEI CD18+11A+ ( $p = 0,005$ ), NEI CD11A+ ( $p = 0,002$ ), NEI CD18+11C+ ( $p = 0,023$ ).

Согласно данным нелинейного регрессионного анализа с прогнозом ИМ, у лиц с ТИА зависимость выявили: IgG (OR = 0,24;  $\chi^2 = 10,2$ ;  $p = 0,001$ ), LYMCD3+CD4+CD38+ TH (OR = 0,88;  $\chi^2 = 4,61$ ;  $p = 0,03$ ), LYMCD3+CD4+CD45RA+TH (OR = 1,08;  $\chi^2 = 7,4$ ;  $p = 0,007$ ), LYMCTLCD45RA+CD45RO+-CTL (OR = 0,89;  $\chi^2 = 6,4$ ;  $p = 0,011$ ), CD3+CD8+45RA+ (OR = 0,86;  $\chi^2 = 5,7$ ;  $p = 0,017$ ). Для группы ЦГК зависимость была выявлена для MONCD16+ (OR = 0,91;  $\chi^2 = 3,1$ ;  $p = 0,08$ ).

### Заключение

Таким образом, в результате проведенного фенотипического анализа лейкоцитов периферической крови были выявлены существенные различия между группами пациентов с ПНМК и ИМ, определяющие возможности предотвращения формирования некроза головного мозга. У лиц ЦГК было выявлено формирование активного иммунного ответа с включением гуморального и клеточного звена. Отличительной особенностью данной группы являлась более низкая экспрессия поверхностных молекул адгезии на LYM и NEI, что расценено нами как саногенетический аспект.

В группе пациентов с ТИА анализ соотношения лейкоцитарного пула выявил изменения, схожие с описанными в литературных ис-

точниках, для ИМ в виде угнетения клеточного звена иммунитета: снижение зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов и натуральных киллеров, однако при этом увеличения активности гуморального звена выявлено не было. Подобные суждения соотносятся с приведенными в литературных источниках данными о неблагоприятном прогностическом значении ЦИК и IgA при ИМ в отношении летального исхода и определяют саногенетический компонент пациентов с ТИА. Различием между ТИА и ИМ явился более высокий уровень хронического воспаления, LYM, отвечающих за отсроченный иммунный ответ, отсутствие снижения популяции наивных клеток, способных трансформироваться в эффекторы клеточного либо гуморального звена иммунитета, и отсутствие повышения клеток-памяти CTLLYM.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Парфенов, В. А. Транзиторные ишемические атаки / А. В. Парфенов // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 3. — С. 5–12.
2. Лихачёв, С. А. Транзиторные ишемические атаки: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика / С. А. Лихачёв, А. В. Астапенко, Н. Н. Белявский // Мед. новости. — 2003. — № 10. — С. 31–37.
3. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack / J. D. Easton [et al.] // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P. 2276–2293.
4. Sato, S. Transient ischemic attack: past, present, and future / S. Sato, K. Minematsu // Brain Nerve. — 2013. — Vol. 65. — P. 729–738.
5. Стаховская, Л. В. Транзиторные ишемические атаки / под ред. Л. В. Стаховской. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 224 с.
6. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма / Н. В. Казаков [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2004. — Т. 13, № 1–2. — С. 3–10.
7. Сравнительный анализ психовегетативного статуса у больных молодого возраста с ишемическим и аутоиммунным повреждением головного мозга / Н. В. Галиновская [и др.] // Медицинская панорама. — 2010. — № 11. — С. 28–32.
8. Thyroid Hormone Status in Stroke and Transient Ischemic Attack Patients / N. V. Halinoutskaia [et al.] // Neurologijos seminarai. — 2015. — Vol. 19(65). — P. 207–209.
9. Галиновская, Н. В. Сравнительный анализ вегетативного статуса у пациентов с преходящими и стойкими формами ишемического повреждения головного мозга / Н. В. Галиновская, Н. Н. Усова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. — 2012. — № 1 (13). — С. 43–51.
10. Кашаева, Л. Н. Иммунологические нарушения при церебральных инсультах и их коррекция / Л. Н. Кашаева, Л. М. Карзакова, В. Н. Саперов // Мед. иммунология. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 57–62.
11. Клинико-иммунологические маркеры развития инфекционных осложнений инфаркта мозга при атеросклерозе экстракраниальных артерий / Э. К. Сидорович [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. — 2014. — № 4 (24). — С. 97–106.
12. Портянко, А. С. Система Fas/ FasL и ее значение для регуляции взаимоотношений опухоли и иммунной системы при папиллярном раке щитовидной железы у детей и подростков / А. С. Портянко, Е. Д. Черствой // Архив патологии. — 2003. — Т. 65, № 4. — С. 18–21.
13. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с патологией нервной системы // Здравоохранение. — 2009. — № 4. — С. 62–74.
14. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
15. Зурочка, А. В. Цитометрический анализ субпопуляционного спектра Т-лимфоцитов при ранних формах хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн / А. В. Зурочка, Е. В. Давыдова // Мед. иммунология. — 2015. — Т. 17, № 1. — С. 33–38.

Поступила 17.06.2016