

30. Camarero C., Eiras P., Asensio A., Leon F., Olivares F., Escobar H., Roy G. Intraepithelial lymphocytes and coeliac disease: permanent changes in CD3(-)/CD7(+) and T cell receptor gamma delta subsets studied by flow cytometry. *Acta Paediatrica* 2000; 89: 285-290.
31. Eiras P., Leon F., Camarero C., Lombardia M., Roldan E., Bootello A., Roy G. Intestinal intraepithelial lymphocytes contain a CD3(-) CD7(+) subset expressing natural killer markers and a singular pattern of adhesion molecules. *Scand. J. Immunol.* 2000; 52: 1-6.
32. Федорович С.В., Арсентьева Н.П., Соколов С.М., Романова В.В., Пилькевич Р.Н., Позняк И.С. Профессиональные аллергические заболевания у медицинских работников. *Имунопатология, аллергол. инфектол.* 1999; 1: 63-67.

Н. Н. МАСЛОВА,
Е. В. СЕМАКОВА,
Р. Я. МЕШКОВА
Смоленская государственная
медицинская академия,
г. Смоленск, Россия

УДК 616.831-001:612.017.1

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Обследовано 63 пациента в остром и отдаленном периодах легкой черепно-мозговой травмы. Используются клинико-неврологические и иммунологические методы диагностики. Полученные авторами данные об изменениях цитокинового статуса (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-4, интерлейкина-6) в сыворотке крови больных показывают, что эти цитокины участвуют в неспецифическом воспалительном процессе центральной нервной системы, который способен приводить к формированию посттравматических расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *травма головного мозга, нейровоспаление, цитокины*
Имунопатология, аллергология, инфектология 2001, 3: 26-30.

THE POSITION OF CYTOKINE PATIENTS STATUS IN DIFFERENT PERIODS OF TRAUMATIC BRAIN DISEASE

N. N. MASLOVA, E. V. SEMAKOVA, R. YA. MESHKOVA
Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

The object of investigation involved 63 patients in acute and remote periods of mild cranio-cerebral trauma. All patients underwent thorough clinical, neurological, supplementary diagnostic and immunological studies. The immunological study included the assessment of proinflammatory and antiinflammatory cytokine level. The changes of cytokine status (interleukin -1 β , tumor necrosis factor -1 α , interleukin - 4, interleukin - 6) has been evaluated in blood serum. The findings make the authors consider that IL-1 β , TNF-1 α , IL-4, IL-6 markers participating in non-specific inflammatory central neurosystem process development may cause posttraumatic disorder.

KEY WORDS: *traumatic brain injury, neuroinflammation, cytokine*
Immunopathol., allergol., infectol. 2001, 3: 26-30.

Средняя частота черепно-мозговой травмы (ЧМТ) по России составляет 4 случая на 1000 населения (около 600 000 случаев в год). При этом среди причин инвалидизации, наступившей вследствие травм, на долю ЧМТ приходится 25-30%. В других странах, по данным ВОЗ, частота ЧМТ варьирует от 1,8 до 5,4 случаев на 1000 населения, в последнее время возрастая в среднем на 2% в год [1, 2].

Сотрясение головного мозга (СГМ) (70-80% пострадавших с ЧМТ) долго находилось в тени более драматично протекающей тяжелой ЧМТ. Традиционно считается, что СГМ является обратимым поражением головного мозга, хотя оно не проходит бесследно. Нередко патологический процесс продолжает прогрессировать, обуславливая развитие различных неврологических синдромов, носящих полиморфный характер, закономерно изменяющихся во времени, сопровождающихся различными жалобами со стороны пациентов и затруднением их социальной адаптации. Стойкая компенсация церебральных функций наблюдается лишь у 28-39% пациентов после СГМ, а у остальных пострадавших заболевание принимает прогрессивное течение (19%), и в отдаленном периоде формируются органо-функциональные изменения, проявляющиеся различными клинико-неврологическими синдромами. Среди хронических больных неврологического, нейрохирургического, психиатрического, а отчасти и соматического профиля, контингент с перенесенной ЧМТ является одним из преобладающих. Поэтому вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных с ЧМТ еще многие годы будут актуальными с теоретической, практической и экономической точек зрения.

В настоящее время следует считать доказанным вовлечение в травматический процесс иммунокомпетентной системы организма [3, 4].

Воспалительный ответ, возникающий на первичное структурное изменение мозга, сопровождается высвобождением большого числа регуляторных пептидов: цитокинов (провоспалительного и противовоспалительного характера), нитроксида, протеаз, эйкозаноидов, лизоцима и др. В разные фазы воспалительного процесса меняются типы клеточных взаимодействий и роль “дирижера” клеточных ансамблей переходит от одних популяций клеток к другим. При этом каждый из этапов подготавливает и запускает следующий, определяя интенсивность его реализации. Адекватность реакций на всех эта-

пах регулируется с помощью межклеточных взаимодействий путем синтеза различных регуляторных пептидов, включая цитокины и их рецепторы, а также посредством прямых межклеточных контактов, что создает мощные пара- и аутокринные петли регуляции [5].

Воспалительный ответ, возникший при патологических состояниях, сопровождается избыточным выделением потенциально нейротоксичных медиаторов [6-8] - цитокинов и развитием гиперергических клеточных реакций [9-11]. Цитокины синтезируются активированной макро- и микроглией, поврежденным эндотелием сосудов, а также клетками иммунной системы, мобилизованными из общей циркуляции к очагу повреждения и в соседние с ним области вследствие изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Причем выделяемые на ранней стадии иммунного ответа цитокины могут служить критерием, по которому можно определить тип последующего иммунного ответа. При СГМ увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6 [12-14] и др., являющихся причиной многих локальных и системных изменений. С другой стороны, продукция нейротрофических и противовоспалительных факторов, таких, как ИЛ-4, ИЛ-10, которые должны контролировать течение и интенсивность воспалительного процесса, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов и регулируя, таким образом, степень тканевых повреждений, недостаточна [3, 15, 16]. Возможно баланс между провоспалительными и ингибиторными, противовоспалительными цитокинами является критическим в определении степени выраженности нейроиммунного процесса в пределах центральной нервной системы (ЦНС), что способствует прогрессированию повреждения при ЧМТ и поддерживает хронический воспалительный процесс, приводящий к отсроченным нейрональным потерям [17]. Такая связь между структурой и функцией лежит в основе формирования пространственной и временной цепи взаимосвязанных первичных и вторичных патологических реакций [18].

Перечисленные патогенетические звенья не исчерпывают, конечно, то многообразие возникающих перестроек нервной и иммунной систем при травматической болезни головного мозга (ТБГМ).

Целью работы явилось изучение особенностей цитокинового статуса больных в зависимости от периода ТБГМ и от ведущего клинического синдрома посткоммоционного периода.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели нами на базе нейрохирургического отделения Смоленской областной клинической больницы и лаборатории иммунологии центра профилактики СПИДа г. Смоленска проведено комплексное обследование 63 больных мужчин (основная группа) в возрасте от 17 до 45 лет в разные периоды ТБГМ, развившейся после СГМ, с различными ведущими клиническими синдромами, без сопутствующей соматической патологии и разным количеством ЧМТ в анамнезе. Контрольная группа – 15 доноров, сопоставимых по полу и возрасту с больными основной группы. Больные основной группы подбирались с учетом того, что в структуре ЧМТ преобладает сотрясение головного мозга, наиболее часто встречающееся в трудоспособном возрасте, и, кроме того, частота ЧМТ в 2-3 раза выше у мужчин по сравнению с женщинами [19].

В остром периоде СГМ обследовано 27 больных. У 17 (63%) больных данная травма была первой, у 10 (37%) – повторной (от 2 до 4 травм в анамнезе), перенесенные ранее травмы были зарегистрированы в медицинской документации как легкие.

В отдаленном периоде ТБГМ обследовано 36 мужчин в возрасте от 17 до 45 лет с последствиями СГМ в период обострения посткоммоционных синдромов без сопутствующей соматической патологии. У 19 (53%) человек посткоммоционные синдромы сформировались после перенесенной однократной травмы. У 17 (47%) – в медицинской документации зарегистрировано несколько не тяжелых (легкой и средней степени тяжести) травм (от 2 до 4). У данного контингента больных были выделены следующие ведущие клинические синдромы: вегетативной дисфункции у 13 (36%) человек, ликвородинамических расстройств – у 13 (36%), посттравматической эпилепсии, с генерализованным типом дневных припадков, – у 10 (28%). В общей группе длительность травматической болезни головного мозга составила: до 2-х лет – 19 (53%) человек; от 2-х до 6-и лет – 17 (47%).

Диагноз травмы головного мозга выставлялся на основании комплекса полученных данных: жалоб больного, анамнеза заболевания, клинического обследования, с тщательным неврологическим и соматическими исследованиями, заключений специалистов и результатов дополни-

тельных параклинических методов. Больным основной группы исследование цитокинового статуса проводили не позднее 48 часов (2 суток) от момента получения травмы или от начала обострения посткоммоционных синдромов (что связано с наиболее выраженной неврологической симптоматикой и начальным этапом лечения).

Исследование основных иммунопептидов провоспалительного (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6) и противовоспалительного (ИЛ-4) действия в сыворотке крови больных в остром и отдаленном периодах ТБГМ и доноров проводили с помощью наборов реагентов ProCon IL-1 β , ProCon TNF-1 α , ProCon IL-4 и ProCon IL-6, разработанных в Государственном НИИ особо чистых биопрепаратов (Санкт-Петербург) и производимых фирмой “Протеиновый контур”. Для постановки тестов использовали твердофазный иммуноферментный метод с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Этапы анализа соответствовали инструкциям изготовителя тест-систем.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета прикладных программ Statgrafics Plus (для Windows 3.1). Сравнение в исследованных группах проводилось при помощи непараметрических методов с использованием критериев Уилкоксона (сравнение медиан) и Колмагорова-Смирнова (сравнение кумулятивных функций распределения). Различия при сравнении считались достоверными с вероятностью более 95% при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В неврологическом статусе у большей части больных – у 51 (81%) человека регистрировалась различная неврологическая микросимптоматика. На компьютерных томограммах у 17 (27%) пациентов выявлялась та или иная патология: элементы внутренней и наружной гидроцефалии, рубцово-кистозные изменения. На РЭГ у большинства больных определялись признаки дистонии сосудистого русла. На ЭЭГ, как правило, выявлялась ирритация гипоталамических, мезэнцефальных, диэнцефальных структур, функциональная неустойчивость стволовых образований. У больных с посттравматической эпилепсией дополнительно регистрировались признаки судорожной активности на ЭЭГ и отмечались эпилептические припадки в анамнезе.

Определение уровней цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-4 проведено всем больным основной группы и здоровым донорам. Полученные результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из полученных данных, у больных в остром и отдаленном периодах ТБГМ, независимо от ведущего клинического синдрома, уровень секреции ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-4 отличается от такового у здоровых доноров. Статистически достоверно определено повышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 и понижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4.

Полученные данные свидетельствуют о том, что иммунный ответ при СГМ сопровождается активацией синтеза соответствующих цитокинов.

По-видимому, возникающие реакции иммунной системы приобретают патогенную направленность и в тканях развивается хронический деструктивный процесс, что проявляется усугублением течения ТБМБ и формированием различных последствий, ухудшающих исходы травмы мозга.

Таким образом, проведенное комплексное клинико-иммунологическое исследование подтверждает роль иммунных реакций и вызываемого ими локального воспаления в патогенезе ЧМТ и формировании отсроченных потерь в ткани мозга. На основании этого становится возможным сделать

предположение о том, что изучаемые цитокины являются маркерами органического поражения головного мозга как в остром, так и в отдаленном периодах ТБГМ и предикторами прогрессивности течения ТБГМ. Следовательно, принципиально важна объективизация неспецифического воспалительного процесса, сопровождающего органическое поражение ЦНС для проведения рациональной терапевтической стратегии, выявления больных с риском развития прогрессивного течения данного заболевания, их активного диспансерного наблюдения.

Выводы

1. Для травматической болезни головного мозга в различные ее периоды характерна активизация иммунной системы и избыточный синтез провоспалительных цитокинов.

2. Изучение содержания цитокинов у больных в различные периоды ТБГМ позволяет определить тип иммунного ответа при ТБГМ и подтверждает данные об участии иммунокомпетентной системы в формировании последствий травмы мозга.

3. Определение цитокинов у пациентов в восстановительном периоде ТБГМ может быть использовано в составлении прогноза течения данного заболевания и для разработки адекватной терапевтической стратегии.

Таблица 1

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ЛЗЧМТ (пкг/мл).

Цитокины	Острый период ЧМТ		Здоровые доноры	
	Медиана	n	Медиана	n
ИЛ-1 β	12,3* (3,96-27,1)	16	3,1 (1,0-7,0)	15
ФНО- α	150,0* (103,38-179,2)	16	14,1 (8,9-16,6)	15
ИЛ-4	90,48* (23,7-159,3)	27	186,0 (97,9-258,7)	12
ИЛ-6	30,4* (0,6-77,5)	27	0,6 (0,4-0,7)	12

ПРИМЕЧАНИЕ: * – достоверные различия (P<0,01) при сравнении с контролем.

Таблица 2

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных с обострениями посткоммоционных синдромов при сравнении со здоровыми донорами (пкг/мл).

Цитокины	Посткоммоционные синдромы ЧМТ						Здоровые доноры	
	Вегетативных дисфункций		Ликвородинамических расстройств		Посттравматической эпилепсии		Медиана	n
	Медиана	n	Медиана	n	Медиана	n		
ИЛ-1 β	9,7* (2,2-40,8)	8	140,4* (7,3-446,7)	10	24,0* (8,2-110,3)	9	3,1 (1,0-7,0)	15
ФНО- α	119,1* (72,6-181,4)	8	108,5* (93,1-192,7)	10	154,8* (82,1-287,3)	9	14,1 (8,9-16,6)	15
ИЛ-4	23,5* (9,1-116,7)	13	62,1* (0,4-73,0)	13	24,0* (2,4-52,3)	10	186,0 (97,9-258,7)	12
ИЛ-6	35,0* (0,7-179,7)	13	20,4* (0,7-146,5)	13	65,6* (19,2-119,1)	10	0,6 (0,4-0,7)	12

ПРИМЕЧАНИЕ: * – отмечены достоверные различия (P<0,01) при сравнении с контролем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова А.Н. Нейрореабилитация: руководство для врачей. М.: Антидор, 2000.
2. Коновалов А.Н., Потапов С.С., Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма (клиническое руководство). НИИ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, 1 том. М.: "Антидор". 1998.
3. Jiang J., Tian K., Chen H., Zhu P., Wang Z. Kinetics of plasma cytokines and its clinical significance in patients with severe trauma. *J Chin Med (Engl)*. 1997; Vol. 110; №12:923-6.
4. Shohami E., Gallily R., Mechoulam R., Bass R., Ben-hur T. Cytokine production in the brain following closed head injury: dexanabinol (HU-211) is a novel TNF-alpha inhibitor and an effective neuroprotectant. *J Neuroimmunol*. 1997; Vol.72; 2:169-77.
5. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: Факты и гипотезы // Журнал проблемы эндокринологии. 1997; №1:3-8.
6. Борщенко И.А., Басков А.В., Коршунов А.Г., Сатанова Ф.С. Некоторые аспекты патофизиологии травматического повреждения и регенерации спинного мозга. *Вопр. нейрохир.* 2000; №2:28-31.
7. Скворцова В.И., Насонов Е.Л., Журавлева Е.Ю., Гривенников И.А., Арсеньева Е.Л. и др. Клинико-иммунобиохимический мониторинг факторов локального воспаления в остром периоде полушарного ишемического инсульта. *Журн. неврол. и псих.* 1999; №5:27-31.
8. Bullock R., Landolt H., Axwell W.L., Fujisawa H. Massive astrocytic swelling in response to extracellular glutamate – a possible mechanism for post traumatic brain swelling? *Acta Neurochirurgica*. 1994; Vol. 60:465-7.
9. Иммунная система головного мозга. Под ред. Н.И. Лисяного. Киев, "ВИПОЛГ"; 1999.
10. Малашиха Ю.А., Сепеашвили Р.И., Надареишвили З.Г., Малашиха Н.Ю. Проблемы иммунологической памяти и перспективы реабилитации. *Int J Immunorehabil* 1996; №2:53-8.
11. Gourin CG., Shackford SR. Production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta by human cerebral microvascular endothelium after percussive trauma. *J Trauma*. 1997; Vol. 42; №6:1101-7.
12. Goss JR., Taffè KM., Kochanek PM., DeKosky ST. The antioxidant enzymes glutathione peroxidase and catalase increase following traumatic brain injury in the rat. *Exp Neurol*. 1997; Vol. 146; №1:291-4.
13. Shohami E., Bass R., Wallach D., Yamin A., Gallily R. Inhibition of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) activity in rat brain is associated with cerebroprotection after closed head injury. *J Cereb Blood Metab*. 1996; Vol.16; №3:378-84.
14. Terreni L., De Simoni MG. Role of the brain in interleukin-6 modulation. *Neuroimmunomodulation*. 1998; Vol. 5; №3-4:214-9.
15. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Журавлева Е.Ю., Яковлева Е.В. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии. *Журн. неврол. и псих.* 1999; №5:55-61.
16. Morganti-Kossmann MC., Lenzlinger PM., Hans V., Stahel P., Csuka E., Ammann E., Stocker R., Trentz O., Kossmann T. Production of cytokines following brain injury: beneficial and deleterious for the damaged tissue. *Mol Psychiatry*. 1997; Vol.2; №2:133-6.
17. Soares H.D., Hicks R.R., Smith D.H., McIntosh T.K. Inflammatory leukocyte recruitment and diffuse neuronal degeneration are separate pathological process resulting from traumatic brain injury. *J Neuroscience*. 1995; Vol.15:8223-33.
18. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы (руководство). М.: "Медицина"; 1997.
19. Ярцев В.В., Непомнящий В.П., Акшулаков С.К. Основные эпидемиологические показатели острой черепно-мозговой травмы среди городских жителей (отраслевая научно-техническая программа с. 09 "травма центральной нервной системы"). *Вопр. нейрох.* 1995; № 1:37-40.