

**КЫРГЫЗСКИЙ РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Б.Н. ЕЛЬЦИНА**

Диссертационный совет Д. 14.23.679

На правах рукописи

УДК 616.831-005.1-036.11:612.017:612.275.1

ЧЕКЕЕВА НАРГИЗА ТОКТОГУЛОВНА

**«КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЕЙШЕГО И
ОСТРОГО ПЕРИОДОВ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В УСЛОВИЯХ
НИЗКОГОРЬЯ»**

14.01.11 - нервные болезни

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Бишкек - 2025 г.

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Кыргызском Российском Славянском университете имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина

Научный руководитель: Кулов Болот Бейшеналиевич

доктор медицинских наук, доцент
кафедры неврологии , нейрохирургии и
медицинской генетики

Кыргызско Российского Славянского Университета
им. Б.Н.Ельцина

Научный консультант:

Официальные оппоненты:

Ведущая организация:

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. на заседании Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 00..... .

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызско-Российского Славянского Университета имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина (720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская,44).

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 00.....

Арстанбекова М.А

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

Острые нарушения мозгового кровообращения из-за высокой распространенности и тяжелых последствий являются одной из важнейших медицинских и социальных проблем. По уровню смертности цереброваскулярные заболевания уступают лишь заболеваниям сердца и онкологической патологии [FV.L.eigin et al., 2010; Л.В. Стаховская, С.В. Котов, 2014; Е.Н. Карпова и соавт., 2015; Р.А. Ованесян, 2018]. Основной вклад в заболеваемость острыми нарушениями мозгового кровообращения вносит инфаркт мозга, частота которого достигает 80-92% [GBD, 2021; C.W. Tsao et al., 2022; М.А. Пирадов, 2019; О.А. Ключихина, 2019].

Цереброваскулярные заболевания занимают лидирующую позицию среди причин смертности от сердечно-сосудистой патологии в Кыргызской Республике, составляя более 40% всех летальных исходов. Заболеваемость инсультом варьирует от 2,9 до 3,2 на 1000 населения в год, смертность — от 1,2 до 1,8 на 1000. Летальность в остром периоде достигает 43%, а постинсультная инвалидизация остаётся одной из основных причин стойкой утраты трудоспособности [Дж.Дж. Тургумбаев, 2022].

Острый ишемический процесс обуславливает развитие сложного каскада патофизиохимических реакций, исходом которых является формирование инфаркта мозга. Согласно данным экспериментальных и клинических исследований очаговое повреждение мозговой ткани сопровождается изменением функциональной активности вегетативной нервной системы, освобождением гормонов стресс-реализующей системы, разбалансировкой в системе про- и противовоспалительных цитокинов [Н. Ormstad et al., 2011; D.N. Doll et al., 2014; Е.В. Самохвалова и соавт., 2008].

В последнее время ишемию мозга рассматривают как нейровоспаление. Так, по данным Engel N., Meisel A. (2010 г.) высокая активность иммунокомпетентной системы в дебюте ишемического инсульта постепенно снижается. Стойкая иммуносупрессия считается неблагоприятным признаком и может стать причиной фатального исхода. Другие авторы пишут, что иммуносупрессия в патогенезе острых нарушений мозгового кровообращения реализует срочные и относительно устойчивые, долговременные саногенетические механизмы. Это свидетельствуют о недостаточности изученности данного явления [Р.А. Mc-Combe, S.J. Read, 2008; A. Sarrafzadeh et al., 2011; В.Л. Морозов, 1980; Г.И. Назаренко, 2006]. Накоплены данные о прямой связи симпатической активности и клеточного иммунного ответа [A. Dressel, 2011; В.Дж. Маршалл, 2019; Ю.И. Ярец, 2020]. Симптоадреналовая активация при хронической ишемии мозга может стать предиктором инсульта [В.Л. Морозов, 1980; С.Г. Шлейфер, Е.В. Андрианова, 2015; Е.М. Бебинов и соавт.,

2018]. Так, состояние вегетативной регуляции определяет резервные возможности, в том числе иммунной системы.

Таким образом, противоречивость литературных данных и недостаточность сведений о состоянии иммунной системы в динамике ишемического инсульта стали основанием для проведения данного исследования.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Тема инициативная.

Цель исследования: изучение клинико-иммунологических, вегетативных параметров и их связей у больных первичным ишемическим инсультом в острейший, острый периоды, жителей низкогорья. Для уточнения патогенеза, тяжести заболевания.

Задачи исследования:

1. Определить состояние вегетативной регуляции сердечного ритма, методом кардиоинтервалографии, при первичном ишемическом инсульте в острейший, острый периоды, в зависимости от бассейна ишемии и тяжести заболевания.
2. Описать особенности иммунограммы при первичном ишемическом инсульте в острейший, острый периоды в зависимости от бассейна ишемии и тяжести заболевания.
3. Провести корреляционный анализ показателей кардиоинтервалографии и иммунограммы в подгруппах больных первичным ишемическим инсультом.

Научная новизна полученных результатов

Впервые, в Кыргызской Республике проведено исследование клинико-иммунологических показателей и вегетативной регуляции у больных первичным ишемическим инсультом (когортное, проспективное). Показано, что для иммунологического анализа наиболее информативны показатели клеточного иммунитета: CD4+, CD8+, CD3+, CD16+, CD19+ клетки, гуморального: интерлейкины 1 β , 4, 8, ФНО- α , С-реактивный белок и ЦТЭЛ. Описаны иммунограммы больных в острейший, острый периоды инсульта.

Обнаружены изменения вариабельности сердечного ритма (метаболические, нейрогуморальные, корковые влияния на ритм сердца), показаны особенности взаимодействия иммунной и вегетативной нервной систем в острейший, острый периоды ишемического инсульта, в зависимости от бассейна ишемии и тяжести заболевания.

Практическая значимость полученных результатов

Кардиоинтервалографии и иммунограмма становятся дополнительными методами исследования при ишемическом инсульте в специализированном отделении. Полученные результаты исследования вегетативной регуляции,

иммунного статуса, а также клинико-неврологические различия у больных с право- и левополушарной локализацией инсульта обосновывают дифференцированный подход к терапии острого ишемического инсульта и дают возможность прогнозировать дальнейший исход заболевания.

Комплексное иммуновегетативное исследование при ишемическом инсульте, имеет научную, практическую значимость, позволяет углубить знания о патогенезе, течении, тяжести заболевания и прогнозировать его осложнения.

Экономическая значимость полученных результатов

В клинической практике, описанные иммуновегетативные изменения при впервые возникшем ишемическом инсульте, предполагают новые возможности в оказании медицинской помощи этим больным, что требует продолжения исследований в этом направлении.

Метод кардиоинтервалографии внедрен в качестве дополнительного метода исследования при ишемическом инсульте, на базе отделения ангионеврологии ГКБ №1 г. Бишкек. Это портативный девайс, который может использоваться у постели больного, отличается низкой стоимостью и быстротой диагностики.

Предложенная иммунограмма информативна для оценки периода и тяжести ишемического инсульта. Ее недостатком является дороговизна, но в перспективе следует учитывать значимость полученных результатов исследования. Выявленные иммуновегетативные закономерности при первичном ишемическом инсульте позволят целенаправленно определять часть показателей иммунограммы, что значительно снизит стоимость исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. По данным кардиоинтервалографии при первичном ишемическом инсульте в острейшем периоде преобладают нейрогуморальные влияния на ритм сердца, значительно больше, чем при дисциркуляторной энцефалопатии ($p < 0,05$); при ишемии в левом полушарии и в вертебробазилярном бассейне за счет парасимпатического спектра и напряжения регуляции, при ишемии в правом полушарии - симпатического. При инсульте легкой степени несколько выше парасимпатические волны и растет ИН, при инсульте средней тяжести – симпатические, ИН растет меньше, при инсульте тяжелой степени - парасимпатические, ИН не растет ($p < 0,05$). У умерших больных выражена ваготония и сравнительно высокий ИН ($p < 0,05$). В остром периоде у всех больных нарастают влияния противоположного отдела вегетативной нервной системы. Высокая нейрогуморальная активность сохраняется при среднетяжелом инсульте и растет при локализации очага ишемии в левом полушарии и стволе мозга ($p < 0,05$).

Следовательно, метод кардиоинтервалографии с анализом вариабельности сердечного ритма информативен и может использоваться для оценки уровня вегетативной регуляции сердечного ритма, энергетической достаточности и адаптационных возможностей организма при ишемическом инсульте.

2. Описанные иммунологические особенности при первичном ишемическом инсульте, отражают характер и динамику иммунной реакции на стресс (инсульт), в условиях низкогорной местности. Иммунограмма включает показатели клеточного иммунитета CD4+, CD8+, CD3+, CD16+, CD19+ лимфоциты, гуморального: интерлейкины 1 β , 4, 8, ФНО- α , С-реактивный белок и ЦТЭЛ.

В 1-е и на 10-е сутки ишемического инсульта характерна иммуносупрессия CD3+, CD4+, CD8+ клеток, у выживших больных показатели ниже контроля в 1,5-3 раза, а при летальном исходе в 3-6 раз ($p < 0,05$). В острейшем периоде инсульта ИЛ1 β , ИЛ4, ИЛ8, ЦТЭЛ увеличиваются в 2,4 - 8 раз, ФНО- α в 14 раз, СРБ в 50 раз относительно контроля. На 10-е сутки ИЛ1 β , ИЛ8, ФНО- α , ЦТЭЛ снижаются в 1,5-2 раза, СРБ в 20 раз, а ИЛ4 увеличивается в 2 раза, относительно 1-х суток. На 10-е сутки иммуносупрессия по всем показателям сильнее при ишемии в правом полушарии сравнительно с левополушарными инфарктами ($p < 0,05$). На 10-е сутки иммуносупрессия по всем показателям сильнее при ишемии в правом полушарии, по уровню CD19+, CD4+ клеток при инсультах в вертебробазилярном бассейне, сравнительно с левополушарными инфарктами ($p < 0,05$). В обоих периодах инфарктов в вертебробазилярном бассейне ИЛ8, ФНО- α выше, чем при правополушарных ($p < 0,05$). Другие показатели иммунограммы в зависимости от локализации очага ишемии различаются мало ($p > 0,05$).

В обоих периодах ишемического инсульта легкой степени CD3+, CD4+, CD8+ клетки снижаются в 1,5-2 раза, а CD16+ определяется выше контроля, при этом в остром периоде ИЛ4 выше, а СРБ меньше, чем при среднетяжелом инсульте ($p < 0,05$). В острейшем периоде тяжелого инсульта количество CD3+ клеток снижается в 6 раз, CD4+, CD19+ в 3 раза, CD16+, CD8+ в 1,5 раза относительно группы контроля ($p < 0,05$), также показатели CD3+, CD16+, CD19+, ИЛ1 β в 1,5 - 2 ниже, чем при инсульте средней тяжести, а значения CD3+, CD4+, CD16+, CD19+, ИЛ1 β в 1,5 - 3 раза меньше, чем при легком инсульте. При тяжелом инсульте в 1-е сутки ИЛ-1 β , ФНО- α нарастают меньше, чем в других подгруппах ($p < 0,05$).

3. Значимые корреляции показателей кардиоинтервалограммы и иммунограммы ($p < 0,01$, $p < 0,05$), свидетельствует о сохранности реципрокной работы вегетативной и иммунной систем в течение ишемического инсульта. При ишемическом инсульте доказана зависимость симпатической регуляции и клеточного иммунитета, парасимпатических спектральных волн и гуморального ответа. Количество значимых корреляций больше в острейшем периоде ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии справа ($57 \pm 4,5\%$) и в вертебробазилярном бассейне ($41 \pm 3,5\%$), меньше в бассейне средней мозговой артерии слева ($21 \pm 2,3\%$), ($p < 0,05$). В остром периоде ишемии в левом полушарии растет сила r-связей исследуемых показателей, при ишемии в стволе количество значимых корреляций уменьшается в 2 - 2,5 раза. При легком течении инсульта количество корреляций достигает 24%, это в 5 раз больше, чем при инсульте средней тяжести в 1-е, 10-е сутки и при тяжелом течении в 1-е сутки заболевания.

Таким образом, выраженную иммуносупрессию CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ клеток, низкий рост ИЛ1 β , ФНО- α с высокой парасимпатической активностью и ИН в острейшем периоде инсульта можно считать неблагоприятным признаком.

Личный вклад автора в выполнение исследования

Автором лично проведено исследование, выполнен анализ литературных данных. Соискатель самостоятельно провела клиническое, лабораторное и функциональное обследование больных с впервые выявленным ишемическим инсультом, сформировала группы, выделила подгруппы обследуемых, провела статистическую обработку, обобщение и описание полученных результатов. На основании полученных результатов соискатель дала сведения о состоянии иммунной, вегетативной систем в острых периодах инсульта, обосновала дополнение к плану диагностических исследований и оптимизации лечебно-профилактических мероприятий при данной патологии.

Апробация результатов исследования. Материалы работы были представлены на: научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной неврологии, нейрофизиологии» с устным докладом (г. Алматы, 2018); XXIII Всемирном Конгрессе по неврологии с постерным докладом (г. Киото, 2017); Международной научной конференции «Проблемы и вызовы фундаментальной медицины в XXI веке» с устным докладом (г. Бишкек, 2017); ежегодной конференции «Нейрофизиологические чтения» посвящённой памяти проф. Лупинской З.А. (г. Бишкек, 2022-23); 75- Ежегодном конгрессе Американской Академии Неврологии с постерным докладом (г. Бостон, 2023)

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 7 в специализированных научных изданиях, рекомендованных к публикации основных результатов диссертационных работ (в редакции постановлений президиума ВАК Кыргызской Республики от 25 декабря 2014 г. № 163, от 1 марта 2018 г. № 035)

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена в соответствии с требованиями ВАК КР и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, раздела собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов. Список литературы включает 259 источников, в том числе 93 русскоязычных, 166 на иностранном языке. Работа изложена на 164 страницах включает 33 таблицы, 8 приложений и иллюстрирована 17 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации представлена актуальность исследования, обоснование необходимости его проведения, цель, задачи, научно-практическая значимость работы и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Глава 1. В данной главе описана распространённость инсульта в мире и в Кыргызской республике, выделены особенности патогенетической гетерогенности острой ишемии мозга. Приведён анализ иммунных и вегетативных факторов участвующих в формировании очага ишемии. Обозначены перспективы изучения иммунных процессов при цереброваскулярной патологии. Дано обоснование проведения данного исследования.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Объект исследования. В исследование включено 111 больных с впервые возникшим ишемическим инсультом и дисциркуляторной энцефалопатией. Обследование велось с 2014 по 2020 гг. в условиях отделения ангионеврологии Городской клинической больницы №1, Городской клинической больницы №6 г. Бишкек, отделении реанимации Клинической больницы Управления делами Правительства и Президента Кыргызской Республики.

Предмет исследования: Проведено когортное, проспективное исследование иммунных и вегетативных показателей у больных с диагнозом впервые возникший ишемический инсульт, в соответствии с критериями Международной классификации болезней X пересмотра, классификации TOAST [Trial of Org 10172 in acute stroke treatment, 1993] и OSCP (Oxfordshire Community Stroke Project) и диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия по классификации НИИ неврологии РАМН [Д.В. Кандыба, 2016]. Учитывали климатогеографические особенности Кыргызской Республики, для интерпретации иммунологических показателей в исследование включили 44 здоровых донора, жителей низкогорной местности.

Все больные разделены на группы: 1 – основная, включала 52 больных с впервые возникшим ишемическим инсультом; 2 - группа сравнения состояла из 59 больных дисциркуляторной энцефалопатией; 3 - группа контроля, 44 донора. Выделены подгруппы больных: с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева (18 больных), с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа (11 больных), с ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне (14 больных). Представленные группы и подгруппы больных оказались сопоставимы по возрасту, полу и объему очага ишемии.

Также анализировали больных ишемическим инсультом в острейшем периоде с тяжёлым неврологическим дефицитом - 12 ($23,1 \pm 3,5\%$) больных, со средней тяжестью - 28 ($53,8 \pm 2,2\%$) и с легким неврологическим дефицитом - 12 ($23,1 \pm 2,9\%$). На 10-е сутки от начала заболевания среди 46 выживших больных у 2 (4,3 %) сохранялся тяжелый неврологический дефицит, у 27 ($58,7 \pm 2,5\%$) - средней тяжести и у 17 ($36,9 \pm 2,2\%$) - легкой степени.

В группу сравнения вошли больные с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии гипертонического генеза - 3 (5,1%) человека, с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии атеросклеротического генеза - 13 (22%), гипертонического генеза - 12 (20,34%) и смешанного типа - 31 (52,54%) человек.

Критериями исключения из основной группы были: госпитализация позднее 24 часов от начала заболевания, геморрагический инсульт, повторный инсульт, осложнённое течение инсульта - сепсис, пневмонии. Критерии исключения для всех групп: отказ больного от сотрудничества с врачом на любом этапе исследования, наличие острых и/или хронических инфекционных заболеваний, тяжёлые нарушения сердечного ритма, инфаркт миокарда, тяжелой сердечной недостаточности; наличие аутоиммунных, онкологических заболеваний, черепно-мозговые травмы в анамнезе, алкоголизм, наркомания. Исключались больные принимающие β -блокаторы, нейролептики, антибиотики. Больные дисциркуляторной энцефалопатией III стадии не вошли в исследование ввиду наличия сопутствующих заболеваний из указанных критериев исключения.

2.2 Методы исследования. При поступлении в стационар все больные (111 человек) проходили общеклинические обследования, гемостазиологическое исследование, липидограмму. Нейровизуализационное исследование выполнено все больным с инсультом и 13 больным с дисциркуляторной энцефалопатией. Клинико-неврологическое исследование у больных инсультом включало шкалу ком Глазго, шкалу Гусева Е.И. и Скворцовой В.И., NIHSS, Рэнкина и количественную шкалу оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale), шкалы использовались на 1-е и 10-е сутки заболевания. У больных дисциркуляторной энцефалопатией использовали шкалу Бартела, тест MMSE (Mini-Mental State Examination), [Folstein M., Folstein S., et al., 1975].

Иммунологические исследования и кардиоинтервалографию у больных инсультом проводили в 1-е и на 10-е сутки заболевания, у больных дисциркуляторной энцефалопатии в первый день госпитализации.

Иммунологические биохимические анализы крови выполнены в лаборатории Научно-исследовательского института молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики. Иммунограмма включала показатели субпопуляций лимфоцитов: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ ассоциированные клетки, иммунорегуляторный индекс (ИРИ); показатели интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 4, 8, фактор некроза опухолей (ФНО- α), ЦТЭЛ, СРБ. Результаты сравнивали с контрольными и лабораторными референтными значениями [Conrad K. et al., 2011, 2007; М.И. Китаев и соавт., 1995; Р.М. Хаитов и соавт, 2017; В.Дж. Маршалл, 2019].

Кардиоинтервалография выполнена по методу по Р.М. Баевского, (1984). Анализировали статистические, спектральные показатели вариабельности

сердечного ритма: АМо, ИН, Total Power (TP), HFnorm, LFnorm, LF/HF, VLF [Н.И. Яблучанский и соавт, 1997; Р.М. Баевский и соавт., 2002, 2017].

Статистическую обработку проводили в приложениях «SPSS for Windows ver. 9.0», Microsoft Excel-2010 (Microsoft, США) по стандартной методике [С.Н. Лапач, 2000; «StatSoft», 2020]. Статистическую значимость оценивали по t - критерию Стьюдента, с вероятностью ошибки первого рода не более 5% ($p < 0,05$). При сравнении пяти и более показателей одной совокупности ввели поправки Бонферрони на множественные сравнения. Провели парный корреляционный анализ с коэффициентом Пирсона для метрических шкал ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

В главе 3-4 представлены результаты собственных исследований и их обсуждение.

Глава 3. Результаты собственных исследований.

3.1 Оценка факторов риска возникновения инфаркта мозга у лиц, постоянно проживающих в условиях низкогорья Кыргызской республики

Возраст больных ишемическим инсультом составил от 42 до 82 лет, средний возраст мужчин - $60,8 \pm 11,2$ лет, женщин - $69,13 \pm 9,4$ лет. У мужчин выделено 2 пика заболеваемости: в возрасте 50-59 лет находилось 41,4% обследованных, в возрасте 70-79 лет - 31%. В группе сравнения $78 \pm 0,7\%$ больных (из 59), были в возрасте 60-79 лет, средний возраст мужчин $64,3 \pm 8,5$ года, женщин $67,1 \pm 8,8$ лет. Наследственные факторы сердечно-сосудистой патологии удалось проследить у $15,4 \pm 0,6\%$ (8) больных с инсультом и у $17 \pm 0,64\%$ (10) больных с дисциркуляторной энцефалопатией. У всех больных с инсультом выявлены артериальная гипертензия, гиперкоагуляционный, аутоиммунный синдромы. Избыточная масса тела наблюдалась у 41 (78,8%), ожирение у 7 (13,5%), нормальный вес был у 4 (7,7%) больных. Дислипидемию выявили у 65,4% больных инсультом. Другие сопутствующие заболевания верифицировали реже (рис.1). У 18 больных с инсультом в левом полушарии, чаще встречались: церебральный атеросклероз у 12 (66,6%), коронарная болезнь сердца у 12 (66,6%), сахарный диабет 2 типа у 5 (27,7%), сердечная недостаточность, стенокардия у 4 (22%), желчнокаменная болезнь у 4 (22%), диабетическая полинейропатия у 3 (16,6%) больных, дегенеративные заболевания позвоночника у 5 (27,7%). У 11 больных с инсультом в правом полушарии: коронарная болезнь сердца верифицирована в 6 (54,54%) случаях, сахарный диабет 2 типа и церебральный атеросклероз в 5 (45,5%), сердечная недостаточность, стенокардии, диабетическая полинейропатия, желчнокаменная болезнь и остеохондроз по 3 (27,3%) случая (рис.1). У 14 больных с ишемическим инсультом в вертебробазиллярном бассейне церебральный атеросклероз диагностирован у 8 (53,3%), коронарная болезнь сердца у 6 (40%), жировой гепатоз у 4 (26,6%), сахарный диабет 2 типа у 3 (20%), диабетическая полинейропатия у 1 (9,1%), сердечная недостаточность, стенокардия у 4 (36,4%), желчнокаменная болезнь у 2 (18,2%) больных, остеохондроз у 7 (49,1%), (рис.1).

При ишемическом инсульте с летальным исходом (8 человек) у 6 (75%) диагностирован церебральный атеросклероз, коронарная болезнь сердца, сердечная недостаточность и у 4 (50%) стенокардия, сахарный диабет и диабетическая полинейропатия, жировой гепатоз и у 2 (25%) желчнокаменная болезнь (рис.1). Другие сопутствующие заболевания встречались реже.

У больных энцефалопатией выявили: коронарную болезнь сердца, атеросклероз у 49 (83,1%) больных, гипертоническую болезнь у 46 (77,9%), сахарный диабет II типа у 7 (11,86%), дислипидемию у 27 (46%), хронический холецистит у 50 (84,75%), желчнокаменную болезнь у 9 (15,25%) больных (рис.1). Ожирением страдали 15 (25,4%) человек, избыточный вес отмечен у 28 (47,5%), нормальный у 16 (27,1%). У всех наблюдались клинические признаки остеохондроза, у 1/2 больных деформирующего остеоартроза, реже встречались болезни мочеполовой системы и другие.

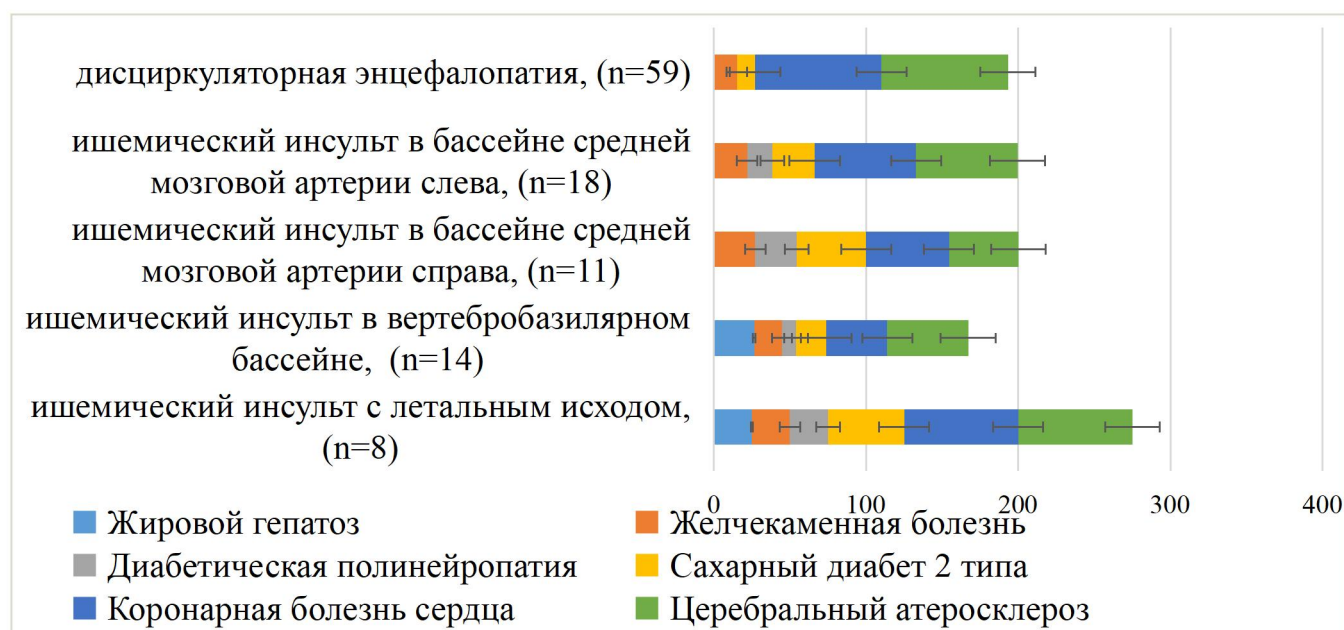


Рисунок 1. Верифицированные сопутствующие заболевания у больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, справа, вертебробазилярном бассейне и у больных с летальным исходом, (Р).

3.2 Клинико-неврологические особенности ишемического инсульта в исследуемых подгруппах больных, и у больных с дисциркуляторной энцефалопатией.

Неврологические проявления ишемического инсульта у жителей низкогорной местности не отличались от таковых, описанных в литературе. В 1-е сутки инсульта нарушение сознания было у 73,1% больных, из них до уровня оглушения у 65,8%, сопора у 28,9% и в коме I степени находились $5,3 \pm 0,6\%$ больных. На 10-е сутки уровень сознания выживших больных варьировал в

приделах $12,5 \pm 1,12$ - $14,0 \pm 0,45$ баллов по шкале ком Глазго. Больные инсультом жаловались на слабость, онемение в конечностях в 88,5% случаях, пассивное положение занимали 80,7%, очаговые неврологические симптомы выявлены у 89% больных. По шкалам NIHSS, Гусева и Скворцовой в острейшем периоде инсульта 77% больных поступали в стационар в тяжелом и среднетяжелом состоянии и нуждались в постороннем уходе (шкала Ренкина). В остром периоде инсульта субъективное улучшение и/или объективный регресс симптомов прослежен в 57,7% (30) случаев, у 26,9% (14) больных значимых клиническо-неврологических изменений не наблюдалось, у 15,38% (8) развился летальный исход. По шкале Ренкина значимая положительная динамика наблюдалась у 23 (44,3%) больных ($p < 0,01$), в виде нарастания навыков самообслуживания, самообеспечения.

У больных дисциркуляторной энцефалопатией субъективные симптомы были представлены головными болями сосудистого, гипертензивного характера, головокружением, снижением памяти, преимущественно на текущие события, эмоциональной лабильностью. В неврологическом статусе выявлялась микро- и очаговые неврологические симптомы, когнитивные нарушения легкой и умеренной степени, больные не нуждались в посторонней помощи (шкала Бартелла).

3.3 Состояние вегетативной регуляции в острейший и острый периоды ишемического инсульта в условиях низкогогорья.

По данным кардиоинтервалографии в острейший период ишемического инсульта преобладал нейрогуморальный компонент регуляции. При ишемии в левом полушарии и в стволе доля VLF от TP составляла 53% и 64%, а в остром периоде увеличивалась до 90% и 82%. При очаге ишемии в правом полушарии в острейшем периоде доля VLF от TP - 83,8%, в остром - не меняется (80%), (рис. 2).

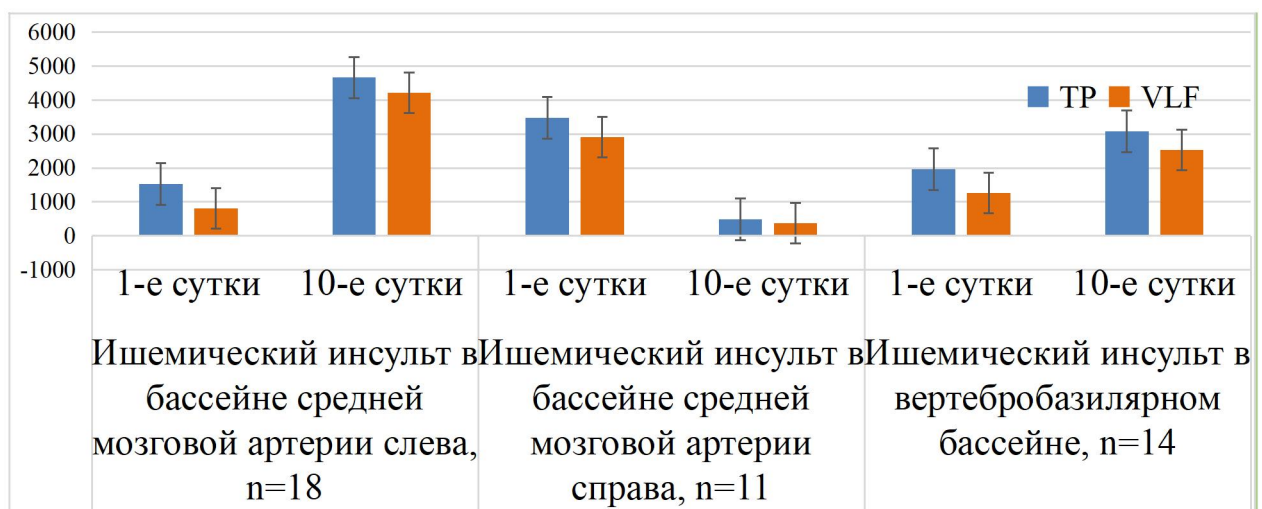


Рисунок 2. Спектральные показатели кардиоинтервалографии: общая мощность спектра (TP), ультранизкочастотный спектр (VLF) у больных

ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, справа и в вертебробазилярном бассейне в острейший и острый периоды ($M \pm SD$).

В острейшем периоде ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии слева показатели $HF_{norm}=48 \pm 3,9$, $LF_{norm}=51 \pm 4$, $LF/HF=1,4 \pm 0,17$ у.е. и в вертебробазилярном бассейне $HF_{norm}=35 \pm 1,3$, $LF_{norm}=65 \pm 1,7$, $LF/HF=1,87 \pm 0,1$ у.е. свидетельствовали о преобладании вагусных влияний на ритм сердца, при этом $ИН=190 \pm 38,4$ у.е. и $ИН=132,5 \pm 23,9$ у.е., соответственно. При инсульте в бассейне средней мозговой артерии справа показатели $HF_{norm}=23,5 \pm 1,3$, $LF_{norm}=76 \pm 1,2$, $LF/HF=3,4 \pm 0,2$ у.е. указывали на симпатическую активность, но $ИН=66 \pm 7,3$ у.е. был в норме. В остром периоде у всех больных с инсультом росло влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. При ишемии в левом полушарии $ИН=45 \pm 2,1$ у.е. снижался, при ишемии в правом полушарии рос показатель центрального контура регуляции $АМо=74 \pm 7$, $ИН=56 \pm 5,3$ у.е. не менялся, при ишемии в стволе показатели менялись мало, $ИН=184 \pm 52$ у.е. увеличился.

Следует отметить, что спектральные показатели КИГ при ишемическом инсульте в острейший период с локализацией инфаркта в бассейне средней мозговой артерии слева $TP=1527 \pm 227$ мс²/Гц, $VLF=814 \pm 158$ мс²/Гц, средней мозговой артерии справа $TP=3474 \pm 674$ мс²/Гц, $VLF=2914 \pm 622$ мс²/Гц и в вертебробазилярном бассейне $TP=1961 \pm 326$ мс²/Гц, $VLF=1259 \pm 267$ мс²/Гц определялись в 1,5 - 2 раза выше, чем у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического $TP=781 \pm 82$ мс²/Гц, $VLF=281 \pm 43$ мс²/Гц, гипертонического $TP=378 \pm 29,4$ мс²/Гц, $VLF=152 \pm 11$ мс²/Гц и смешанного генеза $TP=748,8 \pm 51$ мс²/Гц, $VLF=416,5 \pm 24$ мс²/Гц ($p < 0,05$). Также у больных энцефалопатией I, II стадии, атеросклеротического, гипертонического генеза преобладали волны симпатического спектра с высокими значениями $ИН=279 \pm 41,8$, и $ИН=474 \pm 68$, соответственно. При энцефалопатии смешанного генеза $ИН=214 \pm 48$ преобладали парасимпатические влияния. Эти данные подтверждают значимость нейрогуморального звена в динамике ишемического инсульта.

При ишемическом инсульте легкой степени нейрогуморальная активность (VLF от $TP=30,07\%$) в 2 раза ниже, чем при среднетяжелом (VLF от $TP=61,56\%$) и при энцефалопатии. В этой подгруппе больных в 1-е сутки наблюдали ваготонию ($HF_{norm}=49 \pm 15$, $LF_{norm}=50,7 \pm 15$, $LF/HF=1,4 \pm 0,06$ у.е.), и высокие значения $ИН=154 \pm 62$ у.е. на 10-е росли симпатические влияния ($LF/HF=2,9 \pm 0,4$ у.е.), $ИН=194 \pm 58$ у.е. увеличился. В острейшем периоде инсульта средней степени у большинства наблюдали симпатикотонию ($HF_{norm}=31,8 \pm 2,2$; $LF_{norm}=68,2 \pm 3$; $LF/HF=2,14 \pm 0,12$ у.е.), на 10-е сутки росли влияния парасимпатического спектра ($HF_{norm}=70 \pm 6,5$; $LF_{norm}=29,9 \pm 1,9$; $LF/HF=0,43 \pm 0,03$ у.е.). При тяжелом инсульте в 1-е сутки была сравнительно низкая симпатическая нейрогуморальная активность (VLF от $TP=28,2\%$,

LF\HF=1,26±0,07у.е.), которая мало менялась на 10-е сутки. У 7-и (из 8-и) больных инсультом с летальным исходом, в острейшем периоде наблюдали выраженную нейрогуморальную (VLF от TP =51%) ваготонию LF\HF=0,85±0,1 и напряжение регуляции ИН=186±28,4 в большей степени, чем у выживших больных, ($p < 0,05$). Таким образом, по динамике и характеру вегетативной активности, можно оценить течение и тяжесть инсульта.

3.4 Особенности иммунного статуса в острейший и острый периоды ишемического инсульта у лиц, проживающих в низкогорной местности.

При ишемическом инсульте в острейший и острый периоды общее количество лейкоцитов, лимфоцитов было в пределах референсных значений ($p > 0,05$), количество лейкоцитов в 1 сутки составляло $7,22 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$, на 10 сутки $8,70 \pm 0,33 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов - $1887 \pm 102,4/\text{мкл}$ и $2128 \pm 137/\text{мкл}$, соответственно. В остром периоде содержание лейкоцитов в крови несколько увеличилось ($p < 0,05$), лимфоциты менялись мало ($p > 0,05$). У больных энцефалопатией уровень лейкоцитов = $5,44 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов = $1510 \pm 100/\text{мкл}$ определялся достоверно ниже, чем в основной группе в 1-е и 10-е сутки ($p < 0,05$, $p < 0,001$).

В острейший и острый периоды инсульта уровень субпопуляций лимфоцитов CD3+ ($537,45 \pm 80/\text{мкл}$ и $591 \pm 76/\text{мкл}$), CD4+ ($355 \pm 47/\text{мкл}$ и $369 \pm 41/\text{мкл}$) CD8+ ($346,5 \pm 38,5/\text{мкл}$ и $343 \pm 40,6/\text{мкл}$) был ниже контрольных значений ($p < 0,05$), а значения CD16+ ($308,5 \pm 39,2/\text{мкл}$ и $346 \pm 49/\text{мкл}$) и CD19+ ($355,5 \pm 31,4/\text{мкл}$ и $377 \pm 36/\text{мкл}$) не отличались от контроля ($p > 0,05$). При этом в основной группе уровень CD3+, CD4+, CD16+, CD19+ выше, чем у больных с дисциркуляторной энцефалопатией ($p < 0,05$), (рис.3).

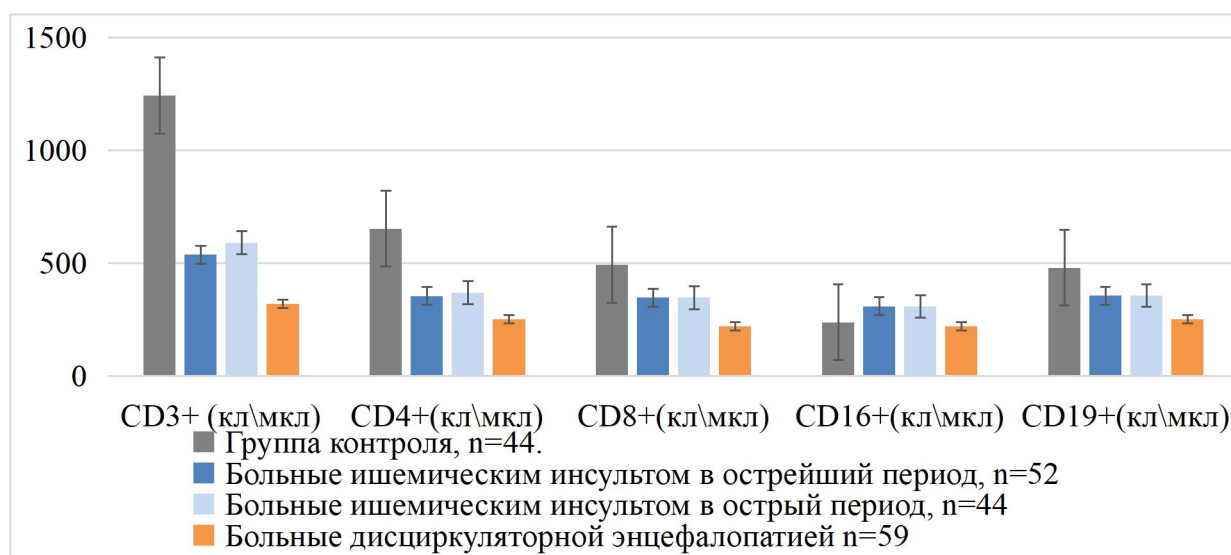


Рисунок 3. Сравнение количества субпопуляций лимфоцитов в периферической крови больных ишемическим инсультом, дисциркуляторной энцефалопатией и группы контроля (M±SD).

В острейшем периоде инсульта показатели цитокинов: интерлейкины ИЛ-1 β =19,7 $\pm$ 1,6пг/мл, ИЛ-4=11,4 $\pm$ 1,08пг/мл, ИЛ-8=58,9 $\pm$ 7,38пг/мл, ФНО- α =61,34 $\pm$ 7,38пг/мл, ЦТЭЛ=3,84 $\pm$ 0,3у.е. в периферической крови, значительно увеличивались. В острый период инсульта уровень ИЛ-1 β =11,4 $\pm$ 0,8пг/мл, ИЛ-8=31,95 $\pm$ 4пг/мл, ФНО- α =31,55 $\pm$ 4,59пг/мл, ЦТЭЛ=1,91 $\pm$ 0,15у.е. снижался, ИЛ-4 =26,25 $\pm$ 2,6пг/мл повышался относительно острейшего периода в 1,5-3 раза ($p < 0,05$). Показатели ИРИ, ИЛ8, ФНО- α основной группы и группы сравнения не отличались ($p > 0,05$), (рис.4). У больных энцефалопатией ИЛ-1 β =19,3 $\pm$ 1,54пг/мл больше, ИЛ-4=17,81 $\pm$ 2,32пг/мл - меньше, чем у больных инсультом (рис.4). Иммунологическая картина в начале острого периода инсульта отражает уровень патологического апоптоза, после гиперответа иммунокомпетентной системы.

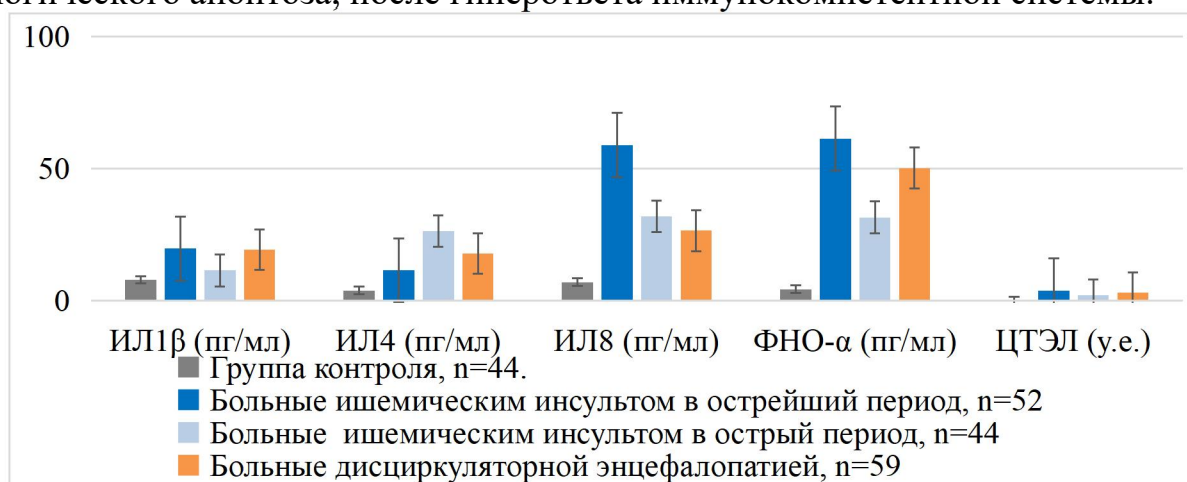


Рисунок 4. Сравнение показателей цитокинового профиля больных ишемическим инсультом, дисциркуляторной энцефалопатией, (M $\pm$ SD).

Значения ЦТЭЛ при ишемическом инсульте в 1-е сутки и при энцефалопатии не отличались (3,84 $\pm$ 0,3у.е., и 3,02 $\pm$ 0,2у.е., соответственно), и были выше контроля в 2 раза ЦТЭЛ=1,7 $\pm$ 0,12у.е. (рис.4). В остром периоде инсульта ЦТЭЛ=1,91 $\pm$ 0,15у.е. снижался на фоне лечения. Показатель СРБ при ишемическом инсульте в острейший период (212,4 $\pm$ 14 мг/л) был выше контроля (СРБ=4 $\pm$ 1,4 мг/л) в 50 раз ($p < 0,001$). На 10 сутки инсульта концентрация СРБ снижалась в 6,2 раза относительно 1-х суток ($p_1 < 0,002$), но сохранялась выше контроля в 8,6 раз ($p < 0,05$), (рис.4). Найденные изменения можно считать аутоиммунными предикторами заболевания [З.А. Lupinskaya и соавт., 2008; Ю.И. Ярец, 2020].

Далее был проведен анализ иммунограмм больных ишемическим инсультом в зависимости от пораженного бассейна. Общее количество лейкоцитов, лимфоцитов в подгруппах находилось в пределах референсных значений, сохранялась тенденция роста лейкоцитов на 10-е сутки заболевания ($p < 0,05$), число лимфоцитов не менялось ($p > 0,05$). Уровень лейкоцитов и лимфоцитов при

инсульте в левом полушарии в острейшем ($7,6 \pm 0,41 \times 10^9/\text{л}$ и $2141 \pm 108 \backslash \text{мкл}$, соответственно) и остром ($9 \pm 0,57 \times 10^9/\text{л}$ и $2369 \pm 121 \backslash \text{мкл}$) периодах, в остром периоде правополушарного инсульта ($8,3 \pm 0,54 \times 10^9/\text{л}$ и $1928 \pm 161 \backslash \text{мкл}$) и стволе ($8,7 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и $2086 \pm 154 \backslash \text{мкл}$) выше, чем при дисциркуляторной энцефалопатии ($5,44 \pm 0,22 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и $1510 \pm 100 \backslash \text{мкл}$), ($p > 0,05$). Количество лимфоцитов при инсульте в левом полушарии в острейший и острый периоды больше, чем при инсульте в правом полушарии в острейший ($1789 \pm 188 \backslash \text{мкл}$) и острый ($1928 \pm 161 \backslash \text{мкл}$) периоды, больше, чем при инсульте в стволе в острейший период ($1743 \pm 179 \backslash \text{мкл}$), и при летальном исходе ($1173 \pm 163 \backslash \text{мкл}$), ($p < 0,05$).

Иммуносупрессия субпопуляций лимфоцитов была выше при ишемическом инсульте в вертебробазилярном бассейне, и еще больше при летальном исходе ($p < 0,05$), сравнительно с левополушарным инсультом и контролем (рис.5). Так, в 1-е сутки инсульта в левом полушарии уровень CD 3+ клеток ($677 \pm 77 \text{ кл}/\text{мкл}$) был выше, чем при инсульте в правом полушарии ($476 \pm 87 \backslash \text{мкл}$) и стволе мозга ($470 \pm 47 \backslash \text{мкл}$), ($p < 0,05$). Самые низкий уровень CD 3+клеток был у умерших больных ($293 \pm 44 \backslash \text{мкл}$). При инсульте в стволе ИЛ $8=71,6 \pm 9$, ФНО- $\alpha=73 \pm 4,05$ были выше, чем при правополушарных ИЛ $8=46 \pm 6,81$, ФНО- $\alpha=52 \pm 7,8$ ($p < 0,05$).

На 10-е сутки левополушарного инфаркта CD 3+= $741 \pm 75,99$, CD4+= $450,2 \pm 42$, CD8+= $411,4 \pm 40,6$, CD 16+= $423,4 \pm 49,9$, CD 19+= 460 ± 48 , иммуносупрессия была больше при правополушарных инсультах по уровню CD 3+= $501 \pm 76,4$, CD4+= 329 ± 41 , CD8+= $307 \pm 40,7$, CD 16+= 318 ± 32 , CD 19+= $323 \pm 26,9$ при стволовых инфарктах по уровню только CD19+= 358 ± 29 , CD4+= $344 \pm 42,7$ клеток ($p < 0,05$). ИЛ $8=40,6 \pm 5$, ФНО- $\alpha=40 \pm 7$ при стволовых инфарктах были выше, чем при инсульте в правом полушарии ИЛ $8=26,4 \pm 3$, ФНО- $\alpha=29,5 \pm 5,13$ ($p < 0,05$). Другие показатели гуморального иммунитета в подгруппах не различались ($p > 0,05$). Найденные иммунологические различия позволяют думать об иерархии регуляции иммунного ответа и тяжести состояния больного.

В острейшем и остром периодах ишемического инсульта легкой степени иммуносупрессия определялась по показателям CD3+ ($656,8 \pm 99$ и 707 ± 91 , соответственно), CD4+ (417 ± 58 и $431,39 \pm 54,9$), CD8+ ($388 \pm 45,45$ и $391 \pm 51,77$) и ИРИ ($1,08 \pm 0,07$ и $1,105 \pm 0,05$), а уровень CD16+ (354 ± 59 и $402,8 \pm 58,6$) клеток превышал контрольные значения. В острый период значение ИЛ4= 28 ± 2 больше, а СРБ- $27,36 \pm 4,52$ меньше, чем при инсульте средней степени тяжести, где ИЛ4= $19,3 \pm 1,85$, СРБ- $46 \pm 16,8$ ($p < 0,05$). Также, в острейший период при легком инсульте показатели CD3+, CD4+, CD16+, CD19+, ИЛ1 определялись примерно в 1,5-3 раза выше, чем при тяжелом течении (CD3+= $208,38 \pm 98$, CD4+= $220,8 \pm 110$, CD16+= 130 ± 68 , CD19+= $180,8 \pm 84$, ИЛ1= $14,2 \pm 1,8$), ($p < 0,05$). При инсульте средней тяжести показатели CD3+= 499 ± 71 , CD16+= $297 \pm 40,7$, CD19+= 335 ± 36 , ИЛ1= $20,13 \pm 1,34$ были в 1,5-2 выше, чем при инсульте тяжелой степени ($p < 0,05$). При тяжелом инсульте в острейшем периоде уровень CD3+ клеток был в 6 раза, CD4+, CD19+ в 3 раза, CD16+ CD8+ в 1,5 раза ниже, чем в группе контроля, где

$CD\ 3+=1244\pm110$, $CD4+=653,6\pm88,6$, $CD8+=493,5\pm66$, $CD16+=238,3\pm35$, $CD19+=480\pm86$ ($p < 0,05$). В острейшем периоде тяжелого инсульта определялись самые низкие значения ИЛ-1 β = $14,2\pm1,8$, ФНО-а= $46,5\pm13,5$ ($p < 0,05$).

Таким образом, выраженную иммуносупрессию $CD3+$, $CD4+$, $CD19+$ клеток, низкий рост ИЛ-1 β , ФНО-а в острейшем периоде ишемического инсульта можно считать неблагоприятным признаком.

3.5 Корреляционный анализ показателей кардиоинтервалографии и иммунограммы у больных ишемическим инсультом

При ишемическом инсульте в бассейне средней мозговой артерии слева в острейшем периоде показатели низкой симпатической активности (ИН, LF\HF и АМо) коррелировали с уровнем $CD3+$, $CD4+$, $CD16+$ клеток, ИЛ8 и ЦТЭЛ (рис.5).

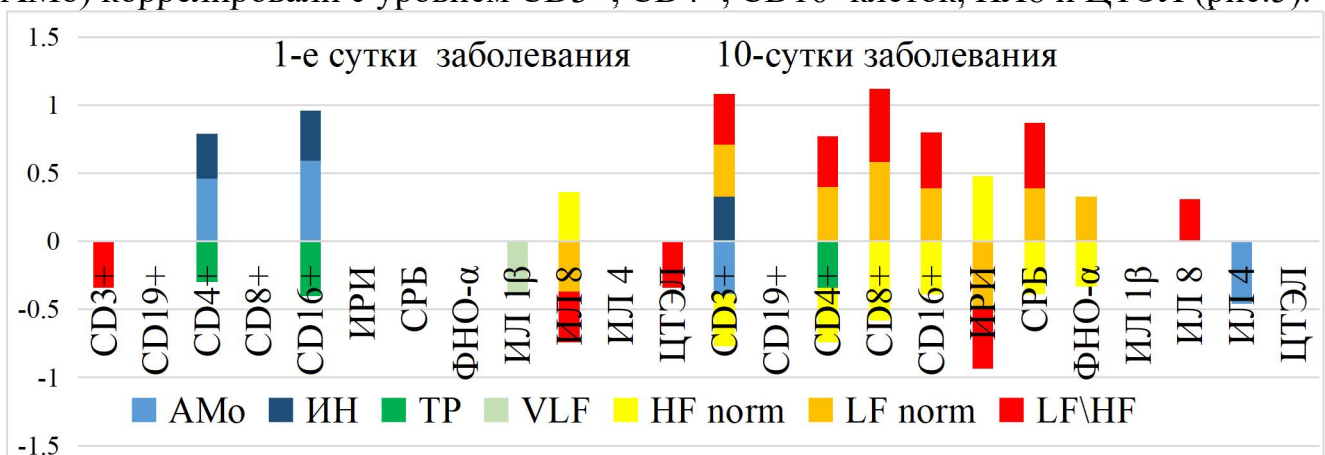


Рисунок 5. Корреляции показателей кардиоинтервалографии и иммунограммы при ишемическом инсульте в бассейне средней мозговой артерии слева, $n=18$ ($p < 0,01; 0,05$).

Показатель ИЛ1 β образовывал обратную зависимость с низкими значениями показателя общей мощности спектра (TP). На 10-е сутки с ростом симпатической активности прямые связи показателей LFnorm, LF\HF и $CD3+$, $CD4+$, $CD8+$, $CD16+$ клетками и СРБ, ФНО-а, ИРИ усиливались, значимых связей показателей АМо, ИН, TP и $CD4+$, $CD16+$ клеток, ИЛ1 β не было. В остром периоде инсульта выявлена прямая связь показателя центрального контура регуляции (АМо) с ИЛ4, что указывает на активность адаптивного иммунитета (рис.5).

При ишемическом инсульте в бассейне средней мозговой артерии справа в острейшем периоде ИН образовывал прямые зависимости с $CD3+$, обратные с $CD19+$, $CD4+$ клетками (рис.6).

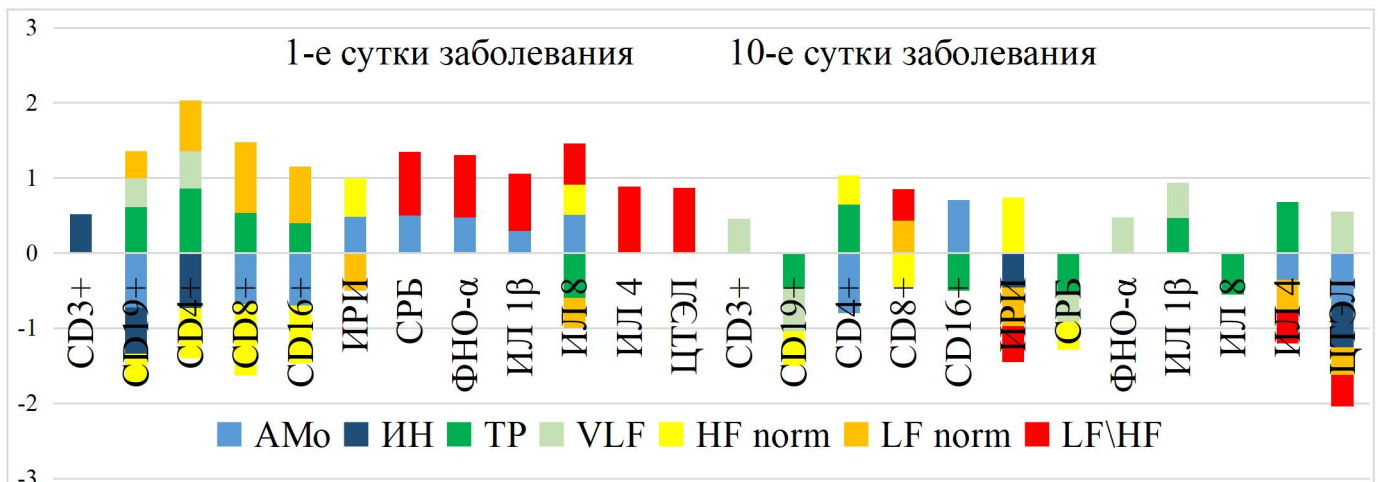


Рисунок 6. Корреляции показателей кардиоинтервалографии и иммунограммы при ишемическом инсульте в бассейне средней мозговой артерии справа, $n=11$ ($p < 0,01; 0,05$).

Показатели высокой симпатической активности ИН, VLF, LFnorm, LF\HF образовали прямые связи, а значения АМо HF norm обратные с уровнем CD19+, CD4+, CD16+, CD8+ клеток, ИРИ. Показатели LF\HF имел сильные прямые зависимости со всеми исследуемыми цитокинами, Амо с СРБ, и ИЛ8 ($p < 0,05; 0,01$). В остром периоде количество значимых корреляций менялось мало, коррелировали в основном спектральные показатели КИГ (рис.6).

При инсульте в вертебробазилярном бассейне низкая симпатическая активность и некоторое преобладание вагусных реакций (LFnorm LF\HF, HFnorm АМо, ИН, TP) показывали прямые корреляции с CD8+, ИЛ 8, ИЛ1β, ИЛ4, ЦТЭЛ и ФНО-α и обратные с CD19+, CD3+ клетками (рис.7).

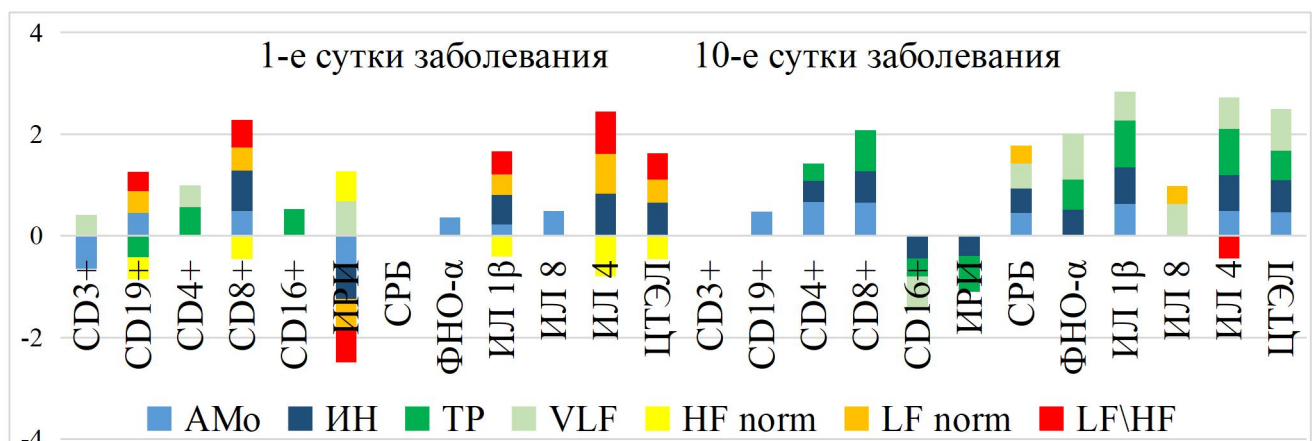


Рисунок 7. Корреляции показателей кардиоинтервалографии и иммунограммы при ишемическом инсульте в вертебробазилярном бассейне, $n=14$ ($p < 0,01; 0,05$).

Показатели HF norm, VLF образовывали прямые, LFnorm LF\HF, ИН и АМо обратные, средние по силе связи со значением ИРИ. Показатели TP, VLF имели прямые зависимости с уровнем CD4+, CD16+ (рис.7). В остром периоде показатель центрального контура регуляции (АМо) показывал прямые средние по силе связи с CD4+, CD8+, CD19+клетками, ИН с CD4+, CD8+ клетками. Показатели ИН, TP, VLF образовывали обратные слабой и средней силы связи с CD16+, ИРИ, и прямые средние и сильные с ФНО-α, ИЛ1β, ИЛ4, ЦТЭЛ. АМо показывал прямые корреляции средней силы с CD4+, CD8+, CD19+, СРБ, ИЛ1β, ИЛ4, ЦТЭЛ, также показатели АМо, ИН, LFnorm, VLF прямые средней и слабой силы с СРБ (рис.7).

В острейшем периоде инсульта в правом полушарии значимых корреляций исследуемых показателей было ($57 \pm 4,5\%$) больше, чем при инсульте в стволе ($41 \pm 3,5\%$), меньше всего показатели образовывали значимые зависимости при инсульте в левом полушарии ($21 \pm 2,3\%$), ($p < 0,05$). В остром периоде инсульта в левом полушарии количество и сила r-связей увеличивались, при ишемии в стволе уменьшались в 1,5 - 2,5 раза. Симпатическая активность имела больше зависимостей с показателями клеточного иммунитета, парасимпатическая и центральный контур регуляции с показателями цитокинового профиля.

Ишемический инсульт легкой степени характеризовался активацией обоих отделов вегетативной нервной системы, r-связи образовывали 24% исследуемых показателей, что в 5 раз больше, чем при инсульте со среднетяжелым на 1-е и 10-е сутки и тяжелым течением в 1-е сутки. У 7 больных инсультом с летальным исходом выявили 59,2% значимых r-связей показателей, это в 1,5-2 раза больше, чем в основной группе. Показатели LFnorm, LF\HF показывали обратные сильные и средние по силе связи с СРБ, ФНО-α, ИЛ8, ИЛ4, ЦТЭЛ, прямые с CD3+, CD16+, CD19+клетками. Показатели VLF, HFnorm прямые сильные с СРБ, ФНО-α, ИЛ8, ИЛ4, обратные с CD19+клетками. Показатель АМо имел обратные сильные корреляции с ФНО-α, ИЛ4, ИН обратные сильные с CD16+, ИЛ4, ФНО-α и прямые с ИЛ1β, ЦТЭЛ ($p < 0,01; 0,05$).

При хронической ишемии мозга выявлены схожие тенденции взаимодействия иммунной и вегетативной систем, однако, значимых корреляций исследуемых показателей было значительно меньше. При дисциркуляторной энцефалопатии II стадии, атеросклеротического генеза выявлены прямые зависимости показателей симпатической направленности ИН, LF norm, LF\HF с CD3+, CD8+ клетками, ИРИ, обратные с уровнем СРБ, ФНО-α, ИЛ1 β, ИЛ 8, ИЛ4, ЦТЭЛ в венозной крови. При дисциркуляторной энцефалопатии смешанного генеза выявлены единичные прямые корреляции показателей симпатической направленности LF norm, LF\HF и CD16+, CD4+клеток. При дисциркуляторной энцефалопатией I, II стадий, гипертонического генеза значимые связи были по показателям симпатического спектра и общего холестерина, парасимпатического

спектра и СРБ, ФНО- α , ИЛ 1 β . Из этого следует, что активность антиген неспецифических факторов обуславливает напряжение вегетативной регуляции.

Глава 4. Обсуждение полученных результатов исследования и заключение

Среди факторов риска нарушения сердечной деятельности выявлено у всех больных с инсультом и у 2/3 больных энцефалопатией. Гипергликемия, сахарный диабет II типа были у 2/3 больных с инсультом, чаще при очаге ишемии справа, и 1/3 больных энцефалопатией. У больных с очагом ишемии в стволе чаще диагностировали жировой гепатоз, остеохондроз. Клинические проявления ишемического инсульта у жителей низкогогорья не отличались от таковых, описанных в литературе, и зависели от очага ишемии.

Показатели нейрогуморальной активности у пациентов с острым ишемическим инсультом статистически значимо превышают аналогичные значения у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, что отражает более выраженную активацию стресс-реализующих систем. Кроме того, анализ спектральных характеристик variability сердечного ритма по данным кардиоинтервалографии позволяет использовать их в качестве потенциальных прогностических маркеров течения и исхода инсульта

Найденные иммунологические различия в подгруппах больных инсультом позволяют думать об иерархии регуляции иммунного ответа и тяжесть состояния больного. Корреляционный анализа совокупности показателей КИГ и иммунограммы, доказывает особенности течения инсульта в зависимости от локализации очага ишемии и тяжести заболевания. Наблюдается рост силы и значимости связей исследуемых показателей: у выживших больных с увеличением симпатической, нейрогуморальной активности, у больных с летальным исходом с ростом парасимпатической и гуморальной регуляцией сердечного ритма и ИН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования доказывают внутри - и межсистемную взаимодействие иммунной и вегетативной систем в условиях острой и хронической ишемии, обусловленную иерархией регуляции. Иммунологическое, кардиоинтервалографическое исследование при первичном ишемическом инсульте определяют дополнительные точки приложения патогенетического лечения острой и хронической ишемии мозга и позволяют прогнозировать осложнения. Используя полученные результаты исследования, следует учитывать объем терапевтических мероприятий и другие соматические аддикции.

ВЫВОДЫ

1. По данным кардиоинтервалографии, в острейший период первичного ишемического инсульта выражены нейрогуморальные влияния на ритм сердца, по показателям VLF, TP. При инсульте легкой и тяжелой степени преобладают парасимпатические влияния, а нейрогуморальная активность меньше, чем при

среднетяжелом инсульте ($p < 0,05$), при инсульте средней тяжести преобладают симпатические влияния на ритм сердца. В острейшем периоде инсульта в бассейне средней мозговой артерии слева и в вертебробазилярном бассейне преобладает парасимпатическая активность, в бассейне средней мозговой артерии справа – симпатические, в остром периоде увеличиваются влияния противоположного отдела вегетативной нервной системы.

2. При ишемическом инсульте в острейшем, остром периодах характерна иммуносупрессия CD3+, CD4+, CD8+ клеток ($p < 0,05$). При полушарных очагах эти показатели ниже контроля в 1,5-2 раза, при стволовых в 1,5-3 раза, а при летальном исходе в 3-6 раз ($p < 0,05$). В острейшем периоде инсульта, у всех больных, растет уровень провоспалительных цитокинов ИЛ1 β , ИЛ4, ИЛ8, ЦТЭЛ в 2,4 - 8 раз, ФНО- α в 14 раз, СРБ в 50 раз. В остром периоде иммуносупрессия больше при ишемии в правом полушарии по всем исследуемым CD клеткам, при стволовых инфарктах по уровню CD19+, CD4+ клеток, чем при инсульте в левом полушарии ($p < 0,05$). Снижается уровень ИЛ1 β , ИЛ8, ФНО- α , ЦТЭЛ в 1,5 - 2 раза, СРБ в 20 раз, и растет ИЛ4 в 2 раза относительно 1-х суток. В обоих периодах при стволовых инфарктах ИЛ8, ФНО- α выше, чем при правополушарных ($p < 0,05$).

При ишемическом инсульте легкой степени в обоих периодах показатели CD3+, CD4+, CD8+ клеток снижаются в 1,5-2 раза, а CD16+ определяются выше контроля ($p < 0,05$). В остром периоде ИЛ4 выше, а СРБ ниже, чем при инсульте средней тяжести. В острейшем периоде тяжелого инсульта уровень CD3+ клеток в 6 раз, CD4+, CD19+ в 3 раза, CD16+ CD8+ в 1,5 раза ниже контроля ($p < 0,05$), показатели CD3+, CD16+, CD19+, ИЛ1 в 1,5 - 2 ниже, чем при инсульте средней тяжести, значения CD3+, CD4+, CD16+, CD19+, ИЛ1 β в 1,5 - 3 раза меньше, чем при инсульте легкой степени. При тяжелом инсульте значения ИЛ-1 β , ФНО- α ниже, чем в других подгруппах ($p < 0,05$), что говорит об истощении резервных возможностей.

3. Корреляционный анализ совокупности показателей КИГ и иммунограммы при первичном ишемическом инсульте доказывает зависимость симпатической регуляции и клеточного иммунитета, парасимпатических спектральных волн и гуморального ответа. Значимых корреляций показателей в острейшем периоде инсульта в правом полушарии - $57 \pm 4,5\%$, в стволе - $41 \pm 3,5\%$, при инсульте в левом полушарии меньше - $21 \pm 2,3\%$, ($p < 0,05$). В остром периоде при ишемии в левом полушарии растет сила r-связей исследуемых показателей. При ишемии в стволе в остром периоде, напротив, уменьшаются количество значимых корреляций показателей КИГ и CD клеток в 2 - 2,5 раза. При инсульте легкой степени 24% КИГ и клеточного иммунитета показателей имеют значимые прямые r-связи, это в 5 раз больше, чем при инсульте со среднетяжелым в 1-е и 10-е сутки и тяжелым течением в 1-е сутки заболевания. Это может отражать согласованность защитных и резервных механизмов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Кардиоинтервалография с анализом вариабельности сердечного ритма при первичном ишемическом инсульте показана для оценки характера вегетативной регуляции, резервных и адаптивных возможностей организма.

Определение субпопуляций лимфоцитов CD4+, CD8+, CD3+, CD16+, CD19+, интерлейкинов 1 β , 4, 8, фактора некроза опухолей, С-реактивного белка, ЦТЭЛ в венозной крови при первичном ишемическом инсульте дает возможность оценить активность, тяжесть процесса, сохранность компенсаторных механизмов.

Комплексное кардиоинтервалографическое, иммунологическое исследование имеет научную, практическую значимость в изучении вегетативных, иммунных нарушений при острой и хронической ишемии мозга. При ведении больных с первичным ишемическим инсультом в условиях низкогогорья, рекомендовано учитывать описанные иммунновегетативные проявления данной патологии для патогенетически обоснованного ведения больных.

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Этиопатогенетические аспекты развития внутримозговых кровоизлияний [Текст] / Н.Т.Чекеева, А.Т.Жусупова // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2018. - №2. - С. 93-95; То же [Электронный ресурс] . - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35203518>

2. Оценка факторов риска возникновения инфаркта мозга и хронической ишемии мозга в условиях низкогогорья [Текст] / Н.Т.Чекеева, А.Т.Жусупова // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева. - 2018. - №2. - С. 35-40; То же [Электронный ресурс] . - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35617735>

3. Анализ показателей гемостазиограммы и нейровизуализационных данных острейшего периода ишемического инсульта у жителей низкогогорья [Текст] / Н.Т.Чекеева, А.Т.Жусупова // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева. - 2018. - №3. - С. 65-69; То же [Электронный ресурс] . - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35710381>

4. Особенности показателей вариабельности сердечного ритма у больных цереброваскулярной патологией в условиях низкогогорья [Текст] / Н.Т.Чекеева, С.Г.Шлейфер, Е.М. Бебинов // Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2018. - Том 2. - №51. - С. 3-7; То же [Электронный ресурс] . - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36414839>

5. Особенности цитокинового профиля и белков острой фазы при ишемическом инсульте у постоянных жителей низкогогорья [Текст] / Н.Т. Чекеева, С.Г. Шлейфер, Э.С. Майназарова // Вестник Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова. - 2018. - Том 3. - С. 441-444; То же [Электронный ресурс] . - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36880293>

6. Состояние вегетативной регуляции у больных с ишемическим инсультом в острейшем и остром периодах [Текст] / Н.Т. Чекеева, С.Г. Шлейфер, Е.В. Андрианова, А.Т.Жусупова //Кубанский научный медицинский Вестник.- 2022. - Том 29. - №5. - С. 123-136; То же [Электронный ресурс] . - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49605606>

7. Иммуновегетативные характеристики ишемического инсульта [Текст] / Н.Т. Чекеева, Б.Б. Кулов, С.Г. Шлейфер, Е.В. Андрианова // Здоровоохранение Кыргызстана. - 2024. - №3. - С. 130-140; То же [Электронный ресурс] . - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=68961346>

8. Immunological and autonomic profile of ischemic stroke in lowlands [Text] / N.T.Chekeeva, S.G. Shleifer, B.B. Kulov, B.B. Kadyrova, A.T. Jusupova, E.V. Andrianova. //Heart, Vessels and Transplantation. - 2025. Volume 9. - Issue 1. P 32-41; То же [Электронный ресурс] . - Режим доступа: DOI: 10.24969/hvt.2024.539

РЕЗЮМЕ

диссертации Чекеевой Наргизы Токтогуловны на тему: «Клинико-иммунологические особенности острейшего и острого периодов ишемического инсульта в условиях низкогорья», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни

Ключевые слова: ишемический инсульт, острейший, острый периоды, иммунограмма, кардиоинтервалография, низкогорье.

Цель исследования: изучение клинико-иммунологических, вегетативных параметров и их связей у больных первичным ишемическим инсультом в острейший, острый периоды, жителей низкогорья. Для уточнения патогенеза, тяжести заболевания.

Объект исследования. 111 больных ишемическим инсультом и дисциркуляторной энцефалопатией, проходящих стационарное лечение.

Предмет исследования: результаты комплексного кардиоинтервалографического и иммунологического исследования, результаты клинических и лабораторно-инструментальных исследований.

Методы исследования: общеклинические, лабораторно-инструментальные и статистические методы.

Полученные результаты и их новизна. При инсульте в бассейне средней мозговой артерии справа характерна высокая нейрогуморальная симпатическая активность с первого дня инсульта, при очаге ишемии слева, в стволе мозга – парасимпатическая, но аналогичного уровня активности она достигает на 10 сутки. Иммуносупрессия CD 3+, CD 4+, CD8+ клеток выявлена в обоих периодах инсульта. Однако, в остром периоде она значимее при ишемии в правом полушарии, по всем CD клеткам, при стволовых инфарктах по уровню CD19+, CD4+ клеток, сравнительно с левополушарными инсультами ($p < 0,05$). При стволовых инфарктах в обоих периодах ИЛ8, ФНО- α выше, чем при правополушарных ($p < 0,05$). В обоих периодах инсульта легкой степени CD3+, CD4+, CD8+ клетки снижаются в 1,5-2 раза, а CD16+ определяется выше контроля. При тяжелом инсульте CD3+ клетки в 6 раза, CD4+, CD19+ в 3 раза, CD16+, CD8+ в 1,5 раза ниже контроля ($p < 0,05$), ИЛ-1 β , ФНО- α нарастают меньше, чем в других подгруппах ($p < 0,05$).

Степень использования или рекомендации по использованию. Кардиоинтервалография и иммунограмма являются дополнительными методами исследования резервных возможностей иммуновегетативной регуляции. Полученные результаты следует учитывать при ведении больных с первичным ишемическим инсультом в условиях низкогорья.

Область применения: неврология

Чекеева Наргиза Токтогуловнанын 14.01.11 – нерв оорулары адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты илимий даражасын алуу үчүн «Жапыз тоолуу шарттардагы ишемиялык инсульттун курч жана өтө курч мезгилдеринин клиникалык-иммунологиялык өзгөчөлүктөрү» деген темадагы диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: ишемиялык инсульт, курч, өтө курч мезгилдер, иммунограмма, кардиоинтервалография, жапыз тоолуу.

Изилдөөнүн максаты: курч жана өтө курч мезгилдеги биринчи жолу кармаган ишемиялык инсульт менен жабыркаган бейтаптардагы, жапыз тоолуу райондордун жашоочуларынын клиникалык, иммунологиялык, вегетативдик көрсөткүчтөрүн жана алардын байланыштарын изилдөө. Оорунун патогенезин жана оордугун тактоо.

Изилдөө объектиси. Ишемиялык инсульт жана дисциркулятордук энцефалопатия менен жабыркаган стационардык дарыланууда 111 бейтап.

Изилдөөнүн предмети: комплекстүү кардиоинтервалографиялык жана иммунологиялык изилдөөлөрдүн натыйжалары, клиникалык жана лабораториялык-инструменталдык изилдөөлөрдүн натыйжалары.

Изилдөө методдору: жалпы клиникалык, лабораториялык-инструменталдык жана статистикалык методдор.

Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыгы. Ортоңку мээ артериясынын оң жак бассейнинде инсульт болгон учурда инсульттун биринчи күнүнөн тартып жогорку нейрогуморалдык симпатикалык активдүүлүк мүнөздүү; учурда ишемия фокусу сол жакта, мээнин кыртышында, парасимпатикалык активдүүлүк мүнөздүү, бирок 10-күнү активдүүлүктүн окшош деңгээлине жетет. CD 3+, CD 4+, CD8+ клеткаларынын иммуносупрессиясы инсульттун эки мезгилинде тең аныкталган. Бирок курч мезгилде оң жарым шардагы ишемияларда, бардык CD клеткалары үчүн, ствендук инфаркттарда CD19+, CD4+ клеткаларынын деңгээли боюнча сол жарым шардын инсульттары менен салыштырганда олуттуураак болот ($p < 0,05$). Мээ кыртышынын инфарктында ИЛ8 жана ФНО- α эки мезгилде тең оң жарым шардын инфарктына караганда жогору болгон ($p < 0,05$). Жеңил инсульттун эки мезгилинде тең CD3+, CD4+, CD8+ клеткалары 1,5-2 эсеге азайып, CD16+ контролдон жогору аныкталат. Курч кармаган инсультта CD3+ клеткалары контролго караганда 6 эсе аз, CD4+, CD19+ 3 эсе аз, CD16+, CD8+ 1,5 эсе аз ($p < 0,05$), IL-1 β , TNF- α көбөйүшү башка топтун бөлүктөрүнө караганда азыраак ($p < 0,05$).

Колдонуу даражасы же колдонуу боюнча сунуштар. Кардиоинтервалография жана иммунограмма иммуновегетативдик жөнгө салуунун резервдик потенциалын изилдөөнүн кошумча ыкмалары болуп саналат. Алынган натыйжалар жапыз тоолуу шарттарда биринчи кармаган ишемиялык инсульт менен жабыркаган бейтаптарды дарылоодо эске алынышы керек.

Колдонуу чөйрөсү: неврология

SUMMARY

dissertation of Chekeyeva Nargiza Toktogulovna on the topic: "Clinical and immunological features of the preacute and acute periods of ischemic stroke in lowlands", for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.11 - nervous diseases

Keywords: ischemic stroke, acute, acute periods, immunogram, cardiointervalography, low-altitude.

Objective of the study: study of clinical and immunological, vegetative parameters and their relationships in patients with primary ischemic stroke in the acute, acute periods, residents of low-altitude areas. To clarify the pathogenesis, severity of the disease.

Objective of the study. 111 patients with ischemic stroke and discirculatory encephalopathy undergoing inpatient treatment.

Subject of the study: results of a comprehensive cardiointervalographic and immunological study, results of clinical and laboratory-instrumental studies.

Research methods: general clinical, laboratory-instrumental and statistical methods.

Obtained results and their novelty. In stroke in the middle cerebral artery basin on the right, high neurohumoral sympathetic activity is characteristic from the first day of stroke, in the case of ischemia on the left, in the brainstem - parasympathetic, but it reaches a similar level of activity on the 10th day. Immunosuppression of CD 3+, CD 4+, CD8+ cells was detected in both periods of stroke. However, in the acute period it is more significant in ischemia in the right hemisphere, for all CD cells, in brainstem infarctions by the level of CD19+, CD4+ cells, compared with left-hemispheric strokes ($p < 0.05$). In both periods of brainstem infarctions, IL8 and TNF- α are higher than in right-hemispheric infarctions ($p < 0.05$). In both periods of mild stroke, CD3+, CD4+, CD8+ cells decrease by 1.5-2 times, and CD16+ is determined above the control. In severe stroke, CD3+ cells are 6 times lower than the control, CD4+, CD19+ by 3 times, CD16+, CD8+ by 1.5 times ($p < 0.05$), IL-1 β , TNF- α increased less than in other subgroups ($p < 0.05$).

Degree of use or recommendations for use. Cardiointervalography and immunogram are additional methods for studying the reserve capabilities of immunovegetative regulation. The results obtained should be taken into account when managing patients with primary ischemic stroke in low-altitude conditions.

Field of application: neurology