

Оригінальні праці

УДК: 616.831-005.1-092.19-06:616.89-008.454

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ В ПАЦІЄНТІВ У РАНЬОМУ ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ ІЗ ДЕПРЕСІЙНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА БЕЗ НИХ

Р.В. Кухленко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра невропатології і нейрохірургії ФПДО (зав. - проф. А.В. Паснок)

Реферат

Метою праці було порівняння стану клітинної ланки імунітету в пацієнтів у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту із депресійними розладами та без них.

Матеріал та методи. Обстежено 64 пацієнти із первинним церебральним ішемічним інсультом (II) легкого та середнього ступеню важкості на 3 місяць після початку захворювання. Оцінку рівня депресійних розладів проводили із використанням шкали депресії Гамільтона. Вивчали абсолютний та відносний вміст субпопуляцій лімфоцитів венозної крові за допомогою непрямой реакції імунофлюоресценції із моноклональними антитілами.

Результати й обговорення. Встановлено, що за умов післяінсультної депресії спостерігається зростання відносного вмісту CD4+ лімфоцитів, зростання абсолютного та відносного вмісту цитотоксичних CD8+ лімфоцитів та зниження імунорегуляційного індексу, також збільшення кількості зрілих В-лімфоцитів (CD19+), проте, у відносних величинах вмісту лімфоцитів цієї субпопуляції вірогідних змін не знайдено.

Висновки. Виявлені зміни свідчать про ознаки хронізації гуморальної запальної відповіді у пацієнтів із післяінсультними депресійними розладами на 3 місяць після розвитку первинного церебрального ішемічного інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, післяінсультна депресія, запалення

Abstract

CELL-MEDIATED IMMUNE STATUS IN PATIENTS IN THE EARLY RECOVERY PERIOD FOLLOWING ISCHEMIC STROKE BASED ON THE PRESENCE OR ABSENCE OF DEPRESSIVE DISORDER

R. V. KUKHLENKO

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. The aim of this study was to compare the cellular immune status in patients in the early recovery period following ischemic stroke with and without depressive disorders.

Methods. The presence of depression in 64 patients with primary cerebral ischemic stroke of mild to moderate severity was assessed 3 months after onset using the Hamilton depression scale. The absolute and relative numbers of lymphocyte subpopulations in venous blood were evaluated by immunofluorescent indirect reaction with monoclonal antibodies.

Results. In poststroke patients with depression, there was a

relative increase in CD4+ lymphocytes, an increase in the absolute and relative numbers of cytotoxic CD8+ lymphocytes, a reduction of the immunoregulatory index, and an increase in the number of mature B-lymphocytes (CD19+). However, the percentage of mature B-lymphocytes did not change significantly.

Conclusions. The observed changes show signs of a chronic humoral inflammatory response.

Keywords: ischemic stroke, poststroke depression, inflammation

Вступ

Хворіють на післяінсультну депресію біля однієї третини пацієнтів, які перенесли інсульт. Ішемічний інсульт має також глибокий вплив на життя осіб, що здійснюють догляд за пацієнтами, які перенесли інсульт [8]. Тим не менш, післяінсультній депресії приділяється мало уваги.

До важливих чинників розвитку післяінсультної депресії відносять тяжкість інсульту, ступінь інвалідизації, наявність розладів мови. Одні автори вважають, що ризик розвитку депресії вищий при лівопівкульних інсультах, однак інші автори не підтверджують цих даних [8]. Відомо також, що важлива роль у патогенезі післяінсультної депресії належить порушенням нейромедіаторного обміну. Серотонінова гіпотеза депресії стверджує, що у пацієнтів із цією патологією знижуються показники плазмової концентрації триптофану, концентрація серотоніну в мозку та збільшується кількість серотонінових рецепторів у ГМ [5]. У експериментах показано, що призначення амінокислот, конкуруючих із триптофаном у проникненні через гематоенцефалічний бар'єр, приводило до виникнення або посилення депресії. Не зважаючи на це, гіпотеза про серотонінергічну дисфункцію при депресії не забезпечує достатніх пояснень її природи.

Сьогодні все більше експериментальних даних підтверджують наявність тісного взаємозв'язку між змінами нервової та імунної систем у забезпеченні адекватних механізмів нейропластичності після інсульту, а також в їх єдності у па-

тогенезі ендогенної депресії. Відомо, що ендогенна депресія супроводжується збільшенням продукції прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини- α та інтерферону- γ , а також білків гострої фази [2, 7]. Післяінсультна депресія супроводжується утриманням ознак системної запальної відповіді зі збільшенням продукції С-реактивного білка, інтерлейкіну-6 [2, 3].

Актуальним залишається дослідження особливостей змін різноманітних компонентів імунної відповіді за умов розвитку післяінсультної депресії.

Метою праці стало порівняння стану клітинної ланки імунітету в пацієнтів у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту із депресійними розладами та без них.

Матеріал і методи

Під спостереженням перебувало 64 пацієнти із первинним церебральним ішемічним інсультом (II) легкого та середнього ступеню важкості, різної локалізації, яких обстежено у ранній відновний період первинного II (3 місяці після початку захворювання). У дослідження не включали пацієнтів із вхідним рівнем свідомості <10 балів за шкалою ком Глазго. Ступінь неврологічного дефіциту при поступленні за NIHSS становив 11,4 \pm 1,6 бали. Контрольну групу становили 12 практично здорових осіб відповідного віку.

Оцінку рівня депресійних розладів проводили із використанням шкали депресії Гамільтона [4,6]. При цьому, клінічно значущим вважали рівень депресійних розладів більше 7 балів

за шкалою Гамільтона, що відповідало легким депресійним розладам (8-17 балів), 18-24 балів - середньої тяжкості та більше 24 балів - тяжкому ступеню депресійних розладів.

Ідентифікацію мембранних маркерів імункомпетентних клітин (Т- і В-лімфоцитів та їх субпопуляцій) визначали за допомогою непрямой реакції імуофлуоресценції із моноклональними антитілами, катіонними лізосомальними білками за М.Г. Шубічем (1987) еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD16+ [1]. Набір моноклональних та поліклональних антитіл для визначення лімфоцитів людини методом імуофлуоресценції (виробництва "Сорбент", Росія). Статистичний аналіз проводили із використанням двовибіркового t-критерію Стьюдента за допомогою програми Statistica 6.0

Результати й обговорення

Одержані результати клітинної ланки імунітету виявили у хворих із клінічно значущою депресією характерні зміни кількісного та якісного складу лімфоцитів венозної крові (табл. 1).

Вірогідних відмінностей в абсолютному та відносному вмісті CD3+ лімфоцитів між показниками контрольної групи, групи пацієнтів після перенесеного ішемічного інсульту із депресією та без неї знайдено не було ($p > 0,05$).

При порівнянні абсолютного вмісту CD4+ лімфоцитів (Т-гелперів) було встановлено, що у групі пацієнтів із клінічно значущими післяінсультними депресійними розладами реєстрували вірогідно нижчі, у порівнянні із контрольними

Таблиця 1

Абсолютні та відносні (у %) показники субпопуляційного складу лімфоцитів в пацієнтів на 3 міс. після перенесеного ішемічного інсульту із депресійними розладами та без них

Показник	Група					
	Контрольна група		Пацієнти без депресійних розладів		Пацієнти із депресійними розладами середнього та тяжкого ступеню	
	абс. Г/л	%	абс. Г/л	%	абс. Г/л	%
CD3+ лімфоцити	1,24 \pm 0,06	59,12 \pm 2,93	1,17 \pm 0,06	62,44 \pm 3,11	1,33 \pm 0,06	59,21 \pm 2,81
CD4+ лімфоцити	0,80 \pm 0,01	38,27 \pm 1,87	0,71 \pm 0,04	37,91 \pm 1,88	0,79 \pm 0,04	35,13 \pm 1,76
CD8+ лімфоцити	0,44 \pm 0,01	20,94 \pm 1,04	0,46 \pm 0,03	24,58 \pm 1,23	0,51 \pm 0,03*#	24,16 \pm 1,21
CD19+ лімфоцити	0,66 \pm 0,01	31,43 \pm 1,54	0,52 \pm 0,03	27,55 \pm 1,36	0,51 \pm 0,02	22,71 \pm 1,14
CD16+ лімфоцити	0,19 \pm 0,01	9,56 \pm 0,38	0,19 \pm 0,01	10,17 \pm 0,51	0,41 \pm 0,02*#	18,14 \pm 0,87*#
Імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+)	1,83 \pm 0,09		1,55 \pm 0,07*		1,45 \pm 0,06*#	

* - $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою

- $p < 0,05$ у порівнянні з групою без депресійних розладів

значеннями, відносні кількості лімфоцитів цієї субпопуляції ($p < 0,05$), а при порівнянні аналогічних абсолютних значень вмісту CD4+-лімфоцитів вірогідних відмінностей не було ($p > 0,05$).

Окрім зміни у співвідношенні Т-гелперів, у лімфограмі пацієнтів із післяінсультними депресійними розладами спостерігали зростання абсолютного вмісту Т-цитотоксичних (CD8+) лімфоцитів, зокрема абсолютна кількість лімфоцитів цієї субпопуляції становила $0,51 \pm 0,03$ Г/л, що на 16% перевищувала аналогічні значення у контрольній групі ($p < 0,05$) та на 11% у групі пацієнтів після ІІ без депресійних розладів ($p < 0,05$). При порівнянні відносних значень вмісту CD8+-лімфоцитів між досліджуваними групами пацієнтів із ІІ вірогідної різниці не знайдено.

У групі пацієнтів із депресійними розладами реєстрували вірогідно вищі значення абсолютного вмісту зрілих В-лімфоцитів (CD19+) ($p < 0,05$), проте, відносні значення між групами практично не відрізнялися.

Абсолютний та відсотковий вміст НК-клітин у пацієнтів з ІІ без депресійних розладів на 3 міс. після розвитку захворювання та у здорових волонтерів не відрізнявся, проте у пацієнтів з ІІ та депресійними розладами реєстрували практично вдвічі вищі показники абсолютного та відносного вмісту лімфоцитів цієї субпопуляції ($p < 0,05$).

У період реконвалесценції значення імунорегуляційного індексу зменшувалося, про що засвідчили результати порівняння показників здорових осіб та пацієнтів обох груп у ранній відновний період ішемічного інсульту ($1,55 \pm 0,07$ у пацієнтів без депресійних розладів та $1,45 \pm 0,06$ у пацієнтів із післяінсультною депресією). У пацієнтів із депресійними розладами після ІІ реєстрували вірогідно нижчі середні значення цього показника ($p < 0,05$), що зумовлено зростанням кількості цитотоксичних CD8+-лімфоцитів. Порушення такої закономірності свідчить про неадекватність імунної реакції та про можливість хронізації процесу гуморальної запальної відповіді у цієї групи пацієнтів.

Висновки

1. У пацієнтів із післяінсультними депресійними розладами спостерігаються зміни в якісному та кількісному складі клітинного імунітету, зокрема

популяції лімфоцитів.

2. За умов післяінсультної депресії спостерігається зростання відносного вмісту CD4+ лімфоцитів у крові пацієнтів, зростання абсолютного та відносного вмісту цитотоксичних CD8+-лімфоцитів та зниження імунорегуляційного індексу.

3. У групі пацієнтів із депресійними розладами зростає кількість зрілих В-лімфоцитів (CD19+), проте, у відносних величинах вмісту лімфоцитів цієї субпопуляції вірогідних змін не знайдено.

4. Виявлені зміни свідчать про ознаки хронізації гуморальної запальної відповіді у пацієнтів із післяінсультними депресійними розладами на 3 місяць після розвитку первинного церебрального ішемічного інсульту.

Перспективи подальших досліджень

Виявлені особливості клітинної ланки імунітету у пацієнтів із депресійними розладами доповнюють відомості про патогенез післяінсультної депресії, відкривають нові аспекти клінічно-лабораторної діагностики та лікування.

Література

- Lapovets L. Ye., Lutsyk B. D. Manual of laboratory immunology. Lviv. - 2002. - 173 p. (Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології. Львів. - 2002. - 173 с.)
- Shevaga V.M. Pathogenic peculiarities of early poststroke depressive disorders and approaches to their complex correction / V.M. Shevaha, A. Payenok, R.V. Kuhlenco // Bulletin of Research. - 2011. - Vol 4. - P. 121-123. (Шевара В.М. Патогенетичні особливості розвитку ранніх післяінсультних депресійних розладів та підходи до їх комплексної корекції / В.М. Шевара, А.В. Паснок, Р.В. Кухленко // Вісник наукових досліджень. - 2011. - № 4. - С. 121-123.)
- Anisman H, Hayley S. Inflammatory factors contribute to depression and its comorbid conditions / H. Anisman, S. Hayley // Sci. Signal. - 2012. - Vol. 5 (244). - p. 45.
- Baer L. Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health / L. Baer, M.A. Blais. Hardcover. Humana Press. - 2009. - Ch2. - p. 7-35.
- Eyre H. Neuroplastic changes in depression: a role for the immune system / H. Eyre, B. T. Baune // Psychoneuroendocrinology. - 2012. - Vol. 37 (9). - P. 1397-1416.
- Hamilton H. A rating scale for depression. J Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 1969. - Vol. 23. - P. 56-62.
- Ravidran A.V. Variations of lymphocyte subsets associated with stress in depressive populations / A. V. Ravidran, J. Griffiths, Z. Merali, H. Anisman // Psychoneuroendocrinology. - 1996. - Vol. 21 (8). - P. 659-671.
- Frequency of Depression After Stroke: A Systematic Review of Observational Studies / L. Maree, Y. Varsha, P. Chaturangi [et al.] // Stroke. - 2005. - Vol. 36. - P. 1330-1340.