

EDN: LKGEZT

УДК 616-009

DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_2_92



КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ И ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Анна Олеговна Норка^{1,2}

norka-anna@mail.ru, orcid.org/0000-0001-6483-7043, SPIN-код: 5450-4331

Сергей Владимирович Воробьев^{3,4}

✉sergiognezdo@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-4830-907X, SPIN-код: 3426-6511

Раиса Николаевна Кузнецова^{1,2}

kuznetzova.raisa@yandex.ru, orcid.org/0000-0003-4932-6733, SPIN-код: 6866-2200

Игорь Владимирович Кудрявцев^{2,3,5}

igorek1981@yandex.ru, orcid.org/0000-0001-7204-7850, SPIN-код: 4903-7636

Мария Константиновна Серебрякова⁵

m-serebryakova@yandex.ru, orcid.org/0000-0003-2596-4220, SPIN-код: 3332-8732

Зоя Романовна Коробова¹

zoia-korobova@yandex.ru, orcid.org/0000-0003-0535-5014, SPIN-код: 5995-1294

Наталья Евгеньевна Любимова¹

liubimova@pasteurorg.ru, SPIN-код: 9981-9188

Дмитрий Николаевич Монашенко^{3,6}

d.monashenko@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-8571-1447, SPIN-код: 8776-3268

Арег Артемович Тотолян^{1,2}

totolian@pasteurorg.ru, orcid.org/0000-0003-4571-8799, SPIN-код: 3369-8560

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ул. Мира, д. 14, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197101)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194100)

⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (ул. Академика Павлова, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022)

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 26» (ул. Костюшко, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 196247)

Резюме

ВВЕДЕНИЕ. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – гетерогенная группа травматических повреждений головного мозга, разнородность которой обусловлена не только вариативностью анатомических форм и биомеханикой повреждающих воздействий, но и степенью развития нейровоспалительного процесса как реакции на повреждение с последующим во-

влечением клеток врожденного иммунного ответа с последующей усиленной продукцией цитокинов/хемокинов, а также рекрутированием в зону повреждения Т- и В-лимфоцитов.

ЦЕЛЬ. Оценка взаимосвязи между изменениями иммунологических показателей и течением посттравматического периода заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследованы 110 пациентов с ЧМТ различной степени тяжести в возрасте от 18 до 55 лет. Проводились нейropsychологическое обследование и оценка исходов заболевания по расширенной шкале Глазго и Рэнкина. В венозной крови определяли содержание субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, в цереброспинальной жидкости – уровень цитокинов и хемокинов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлены достоверные корреляционные взаимосвязи между субпопуляциями лимфоцитов в периферической крови (Th EM, Th2, eVm5) и исходами заболевания, а также развитием когнитивных нарушений. Выявлены достоверные взаимосвязи между исходами заболевания и содержанием цитокинов (IL-6, IL-18, sCD40L) в цереброспинальной жидкости.

Анализ корреляционных взаимосвязей позволил оценить роль отдельных субпопуляций лимфоцитов и цитокинов в прогнозировании течения травматической болезни. Так, тяжесть посттравматического периода течения ЧМТ в значительной степени определяется активностью реализации иммунного ответа с последующим вторичным повреждением нервной ткани и поддержанием нейровоспаления.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, субпопуляции лимфоцитов, воспаление, цитокины, когнитивные нарушения, исход

Для цитирования: Норка А. О., Воробьев С. В., Кузнецова Р. Н., Кудрявцев И. В., Серебрякова М. К., Коробова З. Р., Любимова Н. Е., Монашенко Д. Н., Тотолян А. А. Клинико-диагностическое значение определения отдельных субпопуляций лимфоцитов и цитокинов у пациентов с черепно-мозговой травмой // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2024. Т. XVI, № 2. С. 92–100. DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_2_92.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DETERMINING LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS AND CYTOKINES IN PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY

Anna O. Norka^{1,2}

norka-anna@mail.ru, orcid.org/0000-0001-6483-7043, SPIN-code: 5450-4331

Sergey V. Vorobyev^{3,4}

✉sergiognesdo@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-4830-907X, SPIN-code: 3426-6511

Raisa N. Kuznetsova^{1,2}

kuznetzova.raisa@yandex.ru, orcid.org/0000-0003-4932-6733, SPIN-код: 6866-2200

Igor V. Kudryavtsev^{2,3,5}

igorek1981@yandex.ru, orcid.org/0000-0001-7204-7850, SPIN-code: 4903-7636

Mariya K. Serebriakova⁵

m-serebryakova@yandex.ru, orcid.org/0000-0003-2596-4220, SPIN-code: 3332-8732

Zoya R. Korobova¹

zoia-korobova@yandex.ru, orcid.org/0000-0003-0535-5014, SPIN-code: 5995-1294

Natal`ya E. Lyubimova¹

liubimova@pasteurorg.ru, SPIN-code: 9981-9188

Dmitrij N. Monashenko^{3,6}

d.monashenko@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-8571-1447, SPIN-code: 8776-3268

Areg A. Totolian^{1,2}

totolian@pasteurorg.ru, orcid.org/0000-0003-4571-8799, SPIN-code: 3369-8560

¹ Saint-Petersburg Pasteur Institute (14 Mira street, St. Petersburg, Russian Federation, 197101)

² Pavlov University (6-8 Lev Tolstoy street, St. Petersburg, Russian Federation, 197022)

³ V. A. Almazov National Medical Research Center (2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russian Federation, 197341)

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University (2 Litovskaya street, St. Petersburg, Russian Federation, 194100)

⁵ Institute of Experimental Medicine (12 Academician Pavlov street, St. Petersburg, Russian Federation, 197022)

⁶ City Hospital № 26 (2 Kosciuszko street, St. Petersburg, Russian Federation, 196247)

Abstract

INTRODUCTION. Traumatic brain injury (TBI) is a heterogeneous group of traumatic brain injuries, the heterogeneity of which is due not only to the variability of anatomical forms and biomechanics of damaging effects, but also to the degree of development of the neuroinflammatory process as a reaction to damage, followed by the involvement of cells of the innate immune response, followed by increased production of cytokines/chemokines, as well as recruitment to the injury zone T- and B-lymphocytes.

AIM. to assess the relationship between changes in immunological parameters and the course of the post-traumatic period of the disease.

MATERIALS AND METHODS. 110 patients with TBI of varying severity aged from 18 to 55 years. Neuropsychological examination and evaluation of the outcomes of the disease were carried out according to the extended Glasgow and Rankin scale. The content of subpopulations of T- and B-lymphocytes was determined in venous blood, the level of cytokines and chemokines was determined in cerebrospinal fluid.

RESULTS. Significant correlations have been established between subpopulations of lymphocytes in peripheral blood (Th EM, Th2, eBm5) and disease outcomes, as well as the development of cognitive impairment. There were significant correlations between the outcomes of the disease and the content of cytokines (IL-6, IL-18, sCD40L) in the cerebrospinal fluid (CSF).

The analysis of correlations allowed us to evaluate the role of individual subpopulations of lymphocytes and cytokines in predicting the course of traumatic illness. Thus, the severity of the post-traumatic period of TBI is largely determined by the activity of the immune response, followed by secondary damage to the nervous tissue and maintenance of neuroinflammation.

Keywords: traumatic brain injury, inflammation, lymphocyte subpopulations, cytokines, cognitive impairment, outcome

For citation: Norka A. O., Vorobyev S. V., Kuznetsova R. N., Kudryavtsev I. V., Serebriakova M. K., Korobova Z. R., Lyubimova N. E., Monashenko D. N., Totolian A. A. Clinical and diagnostic significance of determining lymphocyte subpopulations and cytokines in patients with traumatic brain injury. *Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov*. 2024;XVI(2):92–100. DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_2_92.

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – гетерогенная группа травматических повреждений головного мозга, представляющая серьезную социальную и экономическую проблему, актуальную для людей различного возраста и пола. ЧМТ возникает в результате физического воздействия, которое часто приводит к нарушению сознания, развитию неврологического дефицита и формированию различных симптомов и синдромов, отличающихся друг от друга по тяжести, патогенезу и клиническому исходу [1–3]. Каждый год в мире регистрируется порядка 69 млн пациентов, перенесших ЧМТ различной степени тяжести [4]. При этом наиболее распространена легкая травма головного мозга, на долю которой приходится примерно 80 % случаев; среднетяжелая и тяжелая составляют около 15 % случаев, оставшиеся 5 % приходятся на крайне тяжелые формы [1]. При этом закрытая ЧМТ является наиболее распространенным среди пациентов типом травмы головного мозга и обычно возникает в результате тупого удара при дорожно-транспортных происшествиях, бытовых конфликтах, контактных видах спорта и ряде других ситуаций [5–7]. Травма головного мозга приводит не только к непосредственному структурному повреждению тканей, но и вызывает потенциальные

долгосрочные биохимические и нейрпатологические изменения, включая окислительный стресс, глутаматную эксайтотоксичность, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и когнитивный дефицит [8]. Было высказано предположение, что ЧМТ является важным фактором риска развития болезни Альцгеймера (БА), инсульта, болезни Паркинсона (БП) и эпилепсии [3, 9–11].

Разнородность данной патологии обусловлена не только вариативностью анатомических форм и биомеханикой повреждающих воздействий, но и степенью развития нейровоспалительного процесса как реакции на повреждение, в результате которого происходит высвобождение эндогенных молекул. В последние годы травматическая болезнь головного мозга рассматривается как реакция всего организма [1, 12], а воспаление, которое развивается в нервной ткани, имеет отличительные особенности, так как мозг является «иммунологически привилегированным органом», отграниченным гематоэнцефалическим барьером от взаимодействия клеток паренхимы с кровотоком [13]. В основе развития нейровоспалительного процесса лежат иммунные нарушения и ее главные регуляторы – про- и противовоспалительные цитокины и субпопуляции Т- и В-лимфоцитов [14–16]. Так, в результате по-

вреждения нервной ткани происходит вовлечение клеток врожденного иммунного ответа в виде активации микроглии и астроглии с последующей усиленной продукцией цитокинов/хемокинов, а также рекрутирования в зону повреждения Т- и В-лимфоцитов.

Цель исследования – оценка взаимосвязи между изменениями иммунологических показателей и течением посттравматического периода заболевания.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 110 пациентов с ЧМТ различной степени тяжести в возрасте от 18 до 55 лет, находившихся на лечении в Городской больнице № 26 Санкт-Петербурга. В 1-ю группу вошли 25 (22,9 %) больных с сотрясением головного мозга. Во 2-ю группу вошли 30 (27,2%) пациентов с ушибом головного мозга легкой степени тяжести. В 3-ю группу – 31 (28,1 %) больной с ушибом головного мозга средней степени тяжести. В 4-ю группу вошли 24 (21,8 %) пациента с ушибом головного мозга тяжелой степени тяжести. Контрольная (5-я) группа была сформирована из 48 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 55 лет, не имеющих актуальной неврологической и соматической патологии или состояний, сопровождающихся нарушением иммунного статуса. Нейропсихологическое и лабораторное обследования проводились в 1-е сутки с момента поступления. Комплексное нейропсихологическое обследование включало в себя методики, направленные на оценку мышления, внимания, памяти, зрительно-пространственных функций, праксиса, гнозиса, речи. Применяемый комплекс состоял из следующих тестов:

1) краткая шкала оценки психического статуса (от англ. «Mini-Mental State Examination», MMSE) [12]. Тест включает в себя оценку памяти, внимания, ориентации. Методология использования теста предполагает подсчет суммарного балла по всей шкале. При интерпретации результатов максимальное количество баллов 30, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям;

2) батарея лобных тестов (от англ. «Frontal Assessment Battery», FAB). Разработана для скрининг-оценки регуляторных функций, ко-

торые избирательно нарушаются при поражении лобных долей [17]. Итоговая сумма баллов может варьировать от 0 до 18;

3) тест на ориентацию и амнезию Гальвестона – используют для определения конца периода посттравматической амнезии. Тест содержит ряд вопросов, которые оценивают пространственную ориентацию, память. Больному задают ряд вопросов, при всех правильных ответах итоговый балл равен 100. Если на какие-либо вопросы больной не отвечает либо дает ошибочный ответ, то из 100 вычитают так называемый «балл ошибки» (максимально возможный балл ошибки указан напротив каждого вопроса). В конце проводилась конечная оценка путем суммирования всех полученных баллов. Балл более или равный 78 свидетельствует об окончании периода посттравматической амнезии.

Оценка состава субпопуляций лимфоцитов проводилась в цельной крови методом проточной цитофлуориметрии с использованием диагностического анализатора Navios (*Beckman Coulter, Inc.*, США), оснащенного тремя лазерами с длинами волн излучения 405, 488 и 638 нм. Обработка данных проводилась с использованием программ Navios Software v.1.2, KaluzaTM v.2.0 (*Beckman Coulter*, США). Для определения субпопуляций лимфоцитов использовали различные комбинации прямых моноклональных антител (*Beckman Coulter*, США; *Biolegend*, США). Т-хелперы (Th) определяли как CD3+CD4+-лимфоциты. С целью выявления отдельных популяций, находящихся на различных стадиях дифференцировки, применяли антитела против поверхностных CD45RA и CD62L. Th памяти подразделялись на основании экспрессии CD62L и CD45RA на Т-хелперы центральной (Th CM) и эффекторной (Th EM) памяти с фенотипами CD45RA–CD62L+ и CD45RA–CD62L– соответственно. На указанных субпопуляциях Th при помощи моноклональных антител анализировали уровень экспрессии хемокиновых рецепторов – CCR4, CCR6, CXCR3, CXCR5.

Выявление основных стадий дифференцировки В-лимфоцитов производили на основе анализа ко-экспрессии IgD и CD38, а также IgD и CD27. Окраска антителами против IgD

и CD38 позволяет идентифицировать популяции В-клеток: «наивные» Bm1-клетки с фенотипом IgD+CD38–, «активированные наивные» Bm2-клетки (IgD+CD38+), Bm2' – клетки-предшественники В-клеток зародышевых центров периферических лимфоидных органов (IgD+CD38++), общую субпопуляцию, включающую в себя центробласты и центроциты – «Bm3+Bm4»-клетки (IgD–CD38++), клетки ранней памяти eBm5 (IgD–CD38+) и покоящиеся клетки памяти Bm5 (IgD–CD38–). Оценка ко-экспрессии IgD и CD27 позволяет разделить пул В-лимфоцитов на «наивные» клетки с фенотипом IgD+CD27–, выявить В-клетки памяти – клетки памяти с непременным классом синтезируемых антител («unswitched» IgD+CD27+), клетки памяти с переключенным классом синтезируемых антител («class-switched» IgD– CD27+) и так называемые «дважды-негативные» клетки памяти (IgD–CD27–), а также циркулирующие предшественники плазматических клеток с фенотипом IgD–CD27++.

Оценка концентраций цитокинов/хемокинов (пг/мл) проводилась в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (*Luminex*) с использованием коммерческих тест-систем Milliplex MAP (*Millipore*, США) с применением магнитных микросфер Milliplex Mag (США), согласно инструкциям фирмы-производителя. Регистрацию и анализ данных проводили на приборе *Luminex MAGPIX* (*Luminex*, США).

Кроме того, перед выпиской проводилась оценка исходов заболевания с применением модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) и расширенной шкалы исходов Глазго (расширенная GOSE).

Полученные данные проходили статистическую обработку с применением программ Statistica 8.0 (*StatSoft*, США) и GraphPad Prism 4.00 for Windows (*GraphPad Prism Software Inc.*, США).

Результаты исследования

Для оценки взаимосвязи между изменениями иммунологических показателей и течением посттравматического периода в 1-е сутки проводилось полное нейропсихологическое об-

следование у пациентов с сотрясением (n=25) и ушибом головного мозга легкой степени тяжести (n=30), у пациентов с ушибом средней (n=31) и тяжелой степени тяжести (n=24) на фоне изменения сознания – оценка состояния когнитивной сферы с помощью теста на ориентацию и амнезию Гальвестона (тест Гальвестона).

По результатам теста оценки лобной дисфункции (FAB) было установлено, что в группах, перенесших легкую ЧМТ, преобладали пациенты, показатели которых соответствовали нормальным значениям или не выходили за рамки умеренных когнитивных нарушений ((14,7±1,3) балла у пациентов 1-й группы (сотрясение головного мозга) и (13,8±2,2) балла у пациентов 2-й группы (ушиб легкой степени тяжести). Результаты теста краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) позволили установить, что среди больных 2-й группы (ушиб легкой степени тяжести) преобладали пациенты, у которых значения теста соответствовали умеренным когнитивным нарушениям – (25,5±1,8) балла. Результаты теста на ориентацию и амнезию Гальвестона продемонстрировали, что в группах пациентов, имеющих обширные повреждения головного мозга (ушиб средней и тяжелой степени тяжести, (72,5±6,6) и (57,2±8,3) балла соответственно), установлены более низкие значения относительно групп пациентов с сотрясением ((95,0±4,3) балла) и ушибом головного мозга легкой степени тяжести ((90,0±7,4) балла).

Также для оценки исходов заболевания были применены модифицированные шкалы Рэнкина и расширенная шкала исходов Глазго. При оценке исходов заболевания по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) установлено, что без значимых симптомов (0 mRS) выписан 51 пациент, без существенных нарушений жизнедеятельности (mRS 1) – 33, с легким нарушением жизнедеятельности (mRS 2) – 16, с умеренным нарушением жизнедеятельности (mRS 3) – 4, с выраженным нарушением жизнедеятельности (mRS 4) – 2, с грубым нарушением жизнедеятельности (mRS 5) – 1 пациент. В 3 случаях зафиксирован летальный исход (mRS 6).

Применение расширенной шкалы исходов Глазго (GOSE) позволило выявить 51 пациента

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа уровней субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов у пациентов с травмой головного мозга легкой степени тяжести и результатами выполнения нейропсихологических тестов

Table 1. Results of the correlation analysis of the levels of the subpopulation composition of T- and B-lymphocytes in patients with mild brain injury and the results of neuropsychological tests

Показатель		MMSE	FAB	Тест Гальвестона
Th17, % от Th CM	r	–0,488	–0,455	–0,396
	p	0,004	0,018	0,048
Bm1, кл/мкл	r	–0,510		0,396
	p	0,0004		0,034
unswitched IgD+CD27+ В-лимфоциты, кл/мкл	r		0,415	
	p		0,045	

Примечание: здесь и далее r – коэффициент корреляции Спирмена.

с полным восстановлением – 8 баллов, 27 больных с хорошим восстановлением – 7 баллов, 15 пациентов с легкой несамостоятельностью – 6 баллов, 10 больных с умеренной несамостоятельностью – 5 баллов, 1 пациент с тяжелой несамостоятельностью – 4 балла. При этом у 1 пациента был выявлен глубокий двигательный дефицит – 3 балла (пара/тетраплегия и бульбарные нарушения), и 1 пациент в вегетативном состоянии – 2 балла. У 3 пациентов был установлен летальный исход (1 балл). Нужно отметить, что у пациентов с тяжелой травмой наблюдались худшие исходы заболевания.

Для оценки влияния иммунологического ответа на исход травматической болезни и уровень когнитивного статуса между основными субпопуляциями Т- и В-лимфоцитов в образцах периферической крови и результатами основных нейропсихологических тестов (MMSE, FAB, MoCA, тест Гальвестона) выполнен анализ корреляционных взаимоотношений, при этом в таблицах представлены только статистически значимые корреляционные зависимости (табл. 1).

Так, по результатам анализа выявлена обратная корреляционная связь между относительным содержанием Th 17 EM и результатами выполнения теста MMSE ($r=-0,488$; $p=0,0047$), теста FAB ($r=-0,455$; $p=0,0018$), теста Гальвестона ($r=-0,301$; $p=0,048$). Сравнительный корреляционный анализ между абсолютным содержанием «наивных» В-клеток (Bm1) и результатами выполнения теста MMSE позволил установить отрицательную корреляционную взаимосвязь ($r=-0,510$;

$p=0,0004$), при этом с тестом Гальвестона выявлена положительная корреляционная зависимость ($r=0,396$; $p=0,034$). Также корреляционный анализ показал прямую корреляционную связь между уровнем В-клеток с «непереключенным синтезом антител» («unswitched» IgD+CD27+) и результатами нейропсихологического тестирования по шкале FAB ($r=0,415$; $p=0,045$).

Между тем актуальным остается вопрос о взаимосвязи изменений в субпопуляциях Т- и В-лимфоцитов и исходов ЧМТ, определенных по стандартной методике с использованием оценочных шкал. В связи с чем проведен корреляционный анализ, по результатам которого установлены следующие взаимосвязи (табл. 2):

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа уровней субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов у пациентов с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести и исходами заболевания

Table 2. The results of the correlation analysis of the levels of the subpopulation composition of T- and B-lymphocytes in patients with traumatic brain injury of varying severity and disease outcomes

Показатель		Расширенная GOSE	mRS
Th EM, кл./мкл	r		–0,41
	p		0,033
Th2 EM, кл./мкл	r	0,473	
	p	0,022	
eBm5, кл./мкл	r	0,431	
	p	0,03	

Примечание: mRS (модифицированная шкала Рэнкина; расширенная GOSE – расширенная шкала исходов Глазго.

определена достоверная положительная взаимосвязь между исходами по расширенной шкале комы Глазго и абсолютным содержанием Th2 ЕМ ($r=0,473$; $p=0,022$) и полежащими клетками памяти Vm5 ($r=0,431$; $p=0,03$); отрицательная зависимость между исходами заболевания по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) и абсолютным уровнем Th ЕМ ($r=0,41$; $p=0,033$).

Кроме определения абсолютных величин уровня цитокинов в ЦСЖ и их диагностической значимости, мы проанализировали их взаимосвязь с результатами выполнения нейропсихологического тестирования и исходами заболевания.

Проведение сравнительного анализа между концентрацией IL-6 и результатами тестирования MMSE позволило установить обратную корреляционную зависимость ($r=-0,331$; $p<0,05$).

Принимая во внимание, что уровень цитокинов влияет на исход заболевания, был проведен корреляционный анализ между показателем цитокинов в ЦСЖ и исходами заболевания (табл. 3).

Таблица 3. Результаты корреляционного исследования между уровнем цитокинов в цереброспинальной жидкости и исходами заболевания

Table 3. Results of a correlation study between the level of cytokines in the cerebrospinal fluid and disease outcomes

Показатель		Расширенная GOS	mRS
IL-6	r	-0,531	
	p	<0,001	
IL-18	r		0,371
	p		0,038
sCD40L	r		0,401
	p		0,020

Сопоставление IL-6 с исходами заболевания по расширенной шкале комы Глазго позволило установить обратную корреляционную зависимость с уровнем IL-6 ($r=-0,531$; $p<0,001$). Также с исходами заболевания коррелировал IL-18, при этом выявленная корреляционная зависимость носила прямой характер ($r=0,371$; $p=0,038$) с исходами заболевания по расширенной шкале Рэнкина. Схожая картина прямой корреляционной связи была установлена в рамках sCD40L ($r=0,401$; $p=0,020$).

Обсуждение

Ряд научных работы подтверждает значимую роль иммунной системы в иммунопатогенезе ЧМТ и особенностях течения травматической болезни. Для лучшего понимания роли клеток иммунной системы в патогенезе травмы головного мозга в зависимости от степени тяжести были проанализированы изменения отдельных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в периферической крови, основанные на анализе уровня экспрессии поверхностных антигенов, репертуар которых изменяется по мере созревания лимфоцитов и приобретения ими эффекторных свойств, а также оценки концентрации цитокинов/хемокинов в ЦСЖ в зависимости от степени тяжести травмы головного мозга. Соотнесение обнаруженных в работе изменений с имеющимися данными о роли иммунной системы в развитии травмы мозга и последующем формировании ее клинической картины позволило выяснить ряд новых сторон патогенеза ЧМТ.

Установленные достоверные корреляционные взаимосвязи между субпопуляциями лимфоцитов (Th ЕМ, Th2, eVm5) и течением травматической болезни (исходами заболевания, формированием когнитивных нарушений) подтверждают данные литературы о том, что последствия ЧМТ в значительной степени являются результатом реализации иммунного ответа со вторичным повреждением нервной ткани и поддержанием нейровоспаления [3, 10, 18].

Более того, в последние годы активно изучается роль цитокинов в патогенезе развития воспаления после ЧМТ. Проведение корреляционного анализа позволило выявить достоверные взаимосвязи между исходами заболевания и содержанием цитокинов (IL-6, IL-18, sCD40L) в ЦСЖ, что ставит вопрос о целесообразности изучения действия иммуномодуляторов в рамках комплексной терапии ЧМТ. На возможную эффективность такого подхода указывают как результаты наших клинических исследований, так и данные, полученные с применением экспериментальных моделей, описанные в литературе [19].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study. The study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013).

Литература / References

1. Сабиров Д. М., Росстальная А. Л., Махмудов М. А. Эпидемиологические особенности черепно-мозгового травматизма // Вестн. экстренной медицины. 2019. № 2. С. 61–65. [Sabirov D. M., Rosstalnaya A. L., Makhmudov M. A. Epidemiological features of cranial injury traumatism. The bulletin of emergency medicine. 2019;(2):61–65. (In Russ.)].
2. Стандартизованная технология «исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» / С. В. Хайдуков, Л. А. Байдун, А. В. Зурочка, А. А. Тотолян // Рос. иммунолог. журн. 2014. Т. 8, № 17(4). С. 974–992. [Khaydukov S. V., Baydun L. V., Zurochka A. V., Totolyan A. A. The standardized technique: «study subpopulations of peripheral blood lymphocytes by using flow cytometry». Russian Journal of Immunology. 2014;8(17(4)):974–992. (In Russ.)].
3. Neuroimmunology of Traumatic Brain Injury: Time for a Paradigm Shift. Available from: Neuroimmunology of Traumatic Brain Injury: Time for a Paradigm Shift – PubMed (nih.gov) [Accessed 15 April 2024].
4. Jassam Y. N., Izzy S., Whalen M., McGavern D. B., El Khoury J. Neuroimmunology of Traumatic Brain Injury: Time for a Paradigm Shift. Neuron. 2017;95(6):1246–1265. Doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.010.
5. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека. СПб.: Питер, 2018. 504 с. [Luriya A. R. Higher cortical functions of a person. SPb.: Peter; 2018. 504 p. (In Russ.)].
6. Corps K. N., Roth T. L., McGavern D. B. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. JAMA Neurol. 2015;72(3):355–62. Doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3558.
7. Nizamutdinov D., Shapiro L. A. Overview of Traumatic Brain Injury: An Immunological Context. Brain Sci. 2017;7(1):11. Doi: 10.3390/brainsci7010011.
8. Комплексная оценка неврологических и нейропсихологических изменений у больных с посттравматическими когнитивными нарушениями / М. М. Одинак, С. В. Воробьев, А. Ю. Емелин, А. Ю. Емельянов // Медицина катастроф. 2015. № 2. С. 41–44. [Odinak M. M., Vorobyov S. V., Emelin A. Yu., Emel'yanov A. Yu. Comprehensive assessment of neurological and neuropsychological changes in patients with post-traumatic cognitive impairments. Disaster medicine. 2015;(2):41–44. (In Russ.)].
9. Лазарева Н. М., Кудрявцев И. В., Баранова О. П. и др. Анализ субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови больных саркоидозом при разной степени активности заболевания // Мед. иммунология. 2019. Т. 21, № 6. С. 1081–1098. [Lazareva N. M., Kudryavtsev I. V., Baranova O. P., Serebriakova M. K., Bazhanov A. A., Ses' T. P., Ilkovich M. M., Totolian A. A. Peripheral blood b cell subsets from patients with various activity of chronic sarcoidosis. Medical Immunology (Russia). 2019;21(6):1081–1098. (In Russ.)]. Doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1081-1098.
10. Зудова А. И., Сухоросова А. Г., Соломатина Л. В. Черепно-мозговая травма и нейровоспаление: обзор основных биомаркеров. Acta Biomedica Scientifica. 2020. Т. 5, № 5. С. 60–67. [Zudova A. I., Sukhorosova A. G., Solomatina L. V. Traumatic brain injury and neuroinflammation: review of the main biomarkers. Acta Biomedica Scientifica. 2020;5(5):60–67. (In Russ.)]. Doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.8.
11. Brett B. L., Gardner R. C., Godbout J., Dams-O'Connor K., Keene C. D. Traumatic Brain Injury and Risk of Neurodegenerative Disorder. Biol Psychiatry. 2022;91(5):498–507. Doi: 10.1016/j.biopsych.2021.05.025.
12. Левин О. С., Чимагомедова А. Ш. Когнитивные нарушения при черепно-мозговой травме // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2019. № 2. С. 33–43. [Levin O. S., Chimagomedova A. S. Cognitive impairment in traumatic brain injury. Modern therapy in psychiatry and neurology. 2019;(2):33–43. (In Russ.)].
13. Pearn M. L., Niesman I. R., Egawa J., Sawada A., Almenar-Queralt A., Shah S. B., Duckworth J. L., Head B. P. Pathophysiology Associated with Traumatic Brain Injury: Current Treatments and Potential Novel Therapeutics. Cell Mol Neurobiol. 2017;37(4):571–585. Doi: 10.1007/s10571-016-0400-1.
14. Lozano D., Gonzales-Portillo G. S., Acosta S., de la Pena I., Tajiri N., Kaneko Y., Borlongan C. V. Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015;(11):97–106. Doi: 10.2147/NDT.S65815.
15. Кудрявцев И. В., Борисов А. Г., Кробинец И. И. и др. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции // Мед. иммунология. 2016. Т. 18, № 3. С. 239–250. [Kudryavtsev I. V., Borisov A. G., Krobinec I. I., Savchenko A. A., Serebriakova M. K., Totolian A. A. Chemokine receptors at distinct differentiation stages of T-helpers from peripheral blood. Medical Immunology (Russia). 2016;18(3):239–250. (In Russ.)]. Doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-239-250.
16. Lindahl H., Bryceson Y. T. Neuroinflammation Associated with Inborn Errors of Immunity. Front Immunol. 2022;(12):827815. Doi: 10.3389/fimmu.2021.827815.
17. Cunha P. J., Nicastri S., de Andrade A. G., Bolla K. I. The frontal assessment battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming, and cognitive flexibility. Addict Behav. 2010;35(10):875–881. Doi: 10.1016/j.addbeh.2010.05.005.
18. Колударова Е. М., Тучик Е. С., Жежель И. А. Особенности нейровоспалительной реакции в остром посттравматическом периоде диффузной черепно-мозговой травмы // Вестн. судеб. мед. 2021. Т. 10, № 1. С. 18–21. [Koludarova E. M., Tuchik E. S., Zhezhe I. A. Specific features of the neuroinflammatory reaction in the acute post-traumatic period after diffuse craniocerebral injury. Bulletin of Forensic Medicine. 2021;10(1):18–21. (In Russ.)].
19. Lassarén P., Lindblad C., Frostell A., Carpenter K. L. H., Guilfoyle M. R., Hutchinson P. J. A., Helmy A., Thelin E. P. Systemic inflammation alters the neuroinflammatory response: a prospective clinical trial in traumatic brain injury. J Neuroinflammation. 2021;18(1):221. Doi: 10.1186/s12974-021-02264-2.

Сведения об авторах

Анна Олеговна Норка – кандидат медицинских наук, врач-невролог медицинского центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург, Россия); старший лаборант кафедры иммунологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия);

Сергей Владимирович Воробьев – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИИ неврологии и нейрореабилитации, профессор кафедры неврологии с клиникой Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия); профессор кафедры клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (Санкт-Петербург, Россия);

Раиса Николаевна Кузнецова – кандидат медицинских наук, доцент, врач – аллерголог-иммунолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург, Россия); доцент кафедры иммунологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия);

Игорь Владимирович Кудрявцев – кандидат биологических наук, доцент кафедры иммунологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); старший научный сотрудник группы НИИ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний

Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия); заведующий лабораторией клеточной иммунологии Института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия);

Мария Константиновна Серебрякова – научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии Института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия);

Зоя Романовна Коробова – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург, Россия);

Наталья Евгеньевна Любимова – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург, Россия);

Дмитрий Николаевич Монашенко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нейрохирургии Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия); заведующий нейрохирургическим отделением Городской больницы № 26 (Санкт-Петербург, Россия);

Арег Артемович Тотolian – доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург, Россия); заведующий кафедрой иммунологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия).

Information about the authors

Anna O. Norka – Cand. of Sci. (Med.), Neurologist of The Medical Center, Saint-Petersburg Pasteur Institute (St. Petersburg, Russia); Senior Laboratory Assistant at the Department of Immunology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia);

Sergej V. Vorobev – Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher at the Neurology and Neurorehabilitation Research Laboratory, Professor at the Department of Neurology with Clinic, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia); Professor at the Clinical Laboratory Diagnostics Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia);

Raisa N. Kuznetsova – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Allergist-Immunologist at the Medical Center, Saint-Petersburg Pasteur Institute (St. Petersburg, Russia); Associate Professor at the Department of Immunology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia);

Igor V. Kudryavtsev – Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor at the Department of Immunology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia); Senior Researcher at the Research Laboratory Group of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases at the World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, V. A. Almazov National

Medical Research Center (St. Petersburg, Russia); Head at the Laboratory Cellular Immunology, Institute of Experimental Medicine (St. Petersburg, Russia);

Mariya K. Serebriakova – Research Associate Laboratories of Cellular Immunology, Institute of Experimental Medicine (St. Petersburg, Russia);

Zoya R. Korobova – Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Immunology, Saint-Petersburg Pasteur Institute (St. Petersburg, Russia);

Natal'ya E. Lyubimova – Cand. of Sci. (Biol.), Researcher at the Laboratory of Molecular Immunology, Saint-Petersburg Pasteur Institute (St. Petersburg, Russia);

Dmitrij N. Monashenko – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Neurosurgery, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia); Head at the Neurosurgical Department, City Hospital № 26 (St. Petersburg, Russia);

Areg A. Totolian – Dr. of Sci. (Med.), Full Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Saint-Petersburg Pasteur Institute (St. Petersburg, Russia); Head at the Department of Immunology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia).

Принята к публикации 06.05.2024

Accepted 06.05.2024