

ШУЛЬГИНОВА Анастасия Александровна

**ИММУННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА;
СПОСОБЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ КОРРЕКЦИИ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Караулов Александр Викторович
Ласков Виталий Борисович

Официальные оппоненты:

Хавинсон Владимир Хацкелевич – член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор,
АНО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», директор ин-
ститута;

Земсков Андрей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Воронеж-
ский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ка-
федра микробиологии, заведующий кафедрой;

Яснецов Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, Государственный научный центр
Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук,
лаборатория экспериментальной и клинической фармакологии, ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в _____ часов на заседа-
нии диссертационного совета Д. 208.040.08 при ФГАОУ ВО Первый Московский государ-
ственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Уни-
верситет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государ-
ственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Уни-
верситет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1, и на сайте организации:
www.sechenon.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 201__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Калюжин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования. В структуре сосудистых заболеваний головного мозга существенное место занимают хронические медленно прогрессирующие формы недостаточности мозгового кровообращения, являющиеся одной из центральных медико-социальных проблем, занимающие лидирующие позиции среди причин инвалидизации и смертности населения России и наносящие огромный экономический ущерб государству и обществу (Скворцова В.И., 2007; Гусев Е.И. и др., 2013; Неврология: нац. рук. / под ред. Е.И. Гусева и др., 2009, 2016; Захарова Е.М., 2010; Дамулин И.В., 2014).

В отечественной литературе для обозначения клинических проявлений хронической ишемии мозга наиболее часто используются термины: хроническая недостаточность мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, хроническое цереброваскулярное заболевание и др. Все это разновидности сосудистой церебральной патологии с медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга и нарастающими разнообразными дефектами функционирования (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Левин О.С., 2012; Чуканова Е.И., Чуканова А.С., 2014; Табеева Г.Р., 2015).

В мире и в России цереброваскулярные заболевания занимают второе место как в структуре смертности от болезней системы кровообращения, так и в общей смертности населения, причем распространенность ХИМ составляет 60-75% от данной патологии. Сейчас до 10-15% населения составляют лица старше 65 лет, прогнозируется, что через 20 лет этот показатель приблизится к 20-25% и наиболее быстро будет расти число людей старше 80 лет, а их число в ближайшее десятилетие может увеличиться в 3 раза. За последние 10-15 лет отмечается также стойкая тенденция к «омоложению» контингента больных с различными видами цереброваскулярной патологии, что связано с неуклонным увеличением воздействия неблагоприятных внешних факторов и недостаточной эффективностью программ профилактики социально значимых заболеваний, в первую очередь по атеросклерозу и артериальной гипертензии (Скворцова В.И. и др., 2006; Кадыков А.С. и др., 2014; Фатеева В.В. и др., 2017; Mitra S. et al., 2011).

Основные этиологические моменты, приводящие к неврологическим проявлениям при ХИМ, связаны в основном с артериальной гипертензией, церебральным атеросклерозом или их сочетанием. В соответствии с этими представлениями выделяют несколько форм ХИМ: гипертоническую, которая может проявляться в виде субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии и гипертонической мультиинфарктной энцефалопатии; атеросклеротическую и смешанные формы. Менее распространенными являются формы ХИМ, связанные с другими болезнями (сахарный диабет, метаболический синдром, системные заболевания, антифосфолипидный синдром и др.) (Белова Л.А., 2010; Будневский А.В. и др., 2016; Танашян М.М. и др., 2016; Путилина М.В., 2014; Roger V.L. et al., 2012).

АГ вносит вклад как в развитие, так и в прогрессирование ХИМ. Появляется все больше доказательств того, что АГ является самым мощным модифицируемым фактором риска развития дисфункции сосудов головного мозга и может способствовать последовательному снижению когнитивных функций (Федин А.И. и др., 2010; Ефремушкин Г.Г., Подсонная И.В., 2011; Зуева И.Б., 2015; Захаров В.В. и др., 2016; Бокарев И.Н. и др., 2017; Jellinger К.А., Attems J., 2010).

Известно, что характер иммунного ответа и особенности развития патофизиологических изменений при ишемических/гипоксических тканевых расстройствах зависят от преимущественной активации субпопуляций Т-лимфоцитов, синтеза ими цитокинов различных типов и формирования «цитокинового каскада», а именно соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (Симбирцев А.С., 2004; Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Кладова Е.А. и др., 2011; Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., 2012).

За последние годы накапливается все больше фактов о существенной роли иммунной системы при цереброваскулярной патологии. Так, в патогенезе атеросклероза и артериальной гипертензии, являющихся основными причинами возникновения и развития ХИМ, ключевую роль играют иммуновоспалительные механизмы. Цитокины Т-лимфоцитов-хелперов (Th1) – IL-2, IFN γ , а также макрофагальные хемокины, прежде всего MCP-1, рассматриваются в качестве проатерогенных, тогда как цитокинам Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) отводят антиатерогенную роль (Зурочка А.В. и др., 2013; Пигаревский и др., 2014; Тарасова Ю.С. и др., 2014; Гусев Е.И., Чуканова А.С., 2015; Воскресенская О.Н. и др., 2016; Караулов А.В. и др., 2017).

Хроническая ишемизация головного мозга, вызванная артериальной гипертензией, провоцирует развитие иммунного воспаления и нарушение липидного обмена, приводящие к необратимым повреждениям фосфолипидных мембранных комплексов и деструктивному процессу в нейроглии (Лескова Г.Ф., Крыжановский Г.Н., 2010; Соловьева Э.Ю. и др., 2016).

Степень разработанности темы исследования. В литературе более полно изучены и освещены вопросы участия иммунных механизмов в возникновении и развитии атеросклероза, АГ, острых форм цереброваскулярной патологии, но во многом остаются открытыми вопросы роли иммунитета в патогенезе ХИМ в зависимости от основного этиологического фактора и стадии заболевания, что не позволяет проводить профильную патогенетическую фармакологическую коррекцию (Меньшиков И.В. и др., 2010; Турмова Е.П. и др., 2014; Гаврилюк Е.В. и др., 2016; Никифоров Н.Г. и др., 2016; Libby P. et al., 2011).

Совершенствование представлений о патогенезе ХИМ имеет большое значение для выбора приоритетных направлений фармакологической коррекции нарушений. В соответствии с этим, кроме вазотропной терапии, устранения причин микроангиопатий (артериальной гипертензии, сахарного диабета и др.), коррекции эндотелиальной дисфункции, оксидантного стресса,

обеспечения нейропротекции, на повестку дня выступает применение иммуномодуляторов для коррекции иммунных нарушений на ранних стадиях заболевания (Воробьева Е.Н. и др., 2010; Котова О.В., Акарачкова Е.С., 2010; Путилина М.В., 2014; Камчатнов П.Р. и др., 2016).

Логично предположить, что выявление и коррекция иммунных расстройств при хронической ишемии мозга гипертензивного генеза могут повлиять на выраженность неврологической симптоматики. В этой связи актуальными являются исследования по изучению состояния иммунных и метаболических показателей (в первую очередь параметров системы цитокинов и комплемента, функционально-метаболической активности нейтрофилов циркулирующей крови, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, эндотелиальной дисфункции). Это обстоятельство подчеркивается и в Приказе Минздрава России № 281 от 30.04.2013 о целесообразности создания новых методов ранней диагностики и персонализированного подхода к лечению на основе изучения нейрогуморальных и иммунных механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний. Персонализированная медицина является перспективным направлением в стратегии развития России до 2035 года, подписанной президентом РФ в 2016 году, она включает генетическую программу отдельного человека, другие факторы, анализ метаболизма лекарственного препарата, иммунный ответ, существенно влияющие на специфику, ответ организма в целом на тот или иной препарат, а также мониторинг лечения посредством определения биомаркеров, в том числе и параметров иммунного статуса (Дон Е.С. и др., 2017; Сычев Д.А. и др., 2017; Парфенов А.И. и др., 2018).

Таким образом, дальнейшая разработка вопросов участия иммунных механизмов в патогенезе острых и хронических ишемических повреждений головного мозга, стратегии фармакологической коррекции на основе персонализированной медицины являются одними из актуальных задач современной медицины.

Цель исследования: установить закономерности иммунных и метаболических нарушений у больных с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни в зависимости от стадии заболевания и разработать персонализированные фармакологические способы коррекции.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности нарушений параметров системы цитокинов и комплемента у больных с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни II степени в зависимости от I и II стадии заболевания.

2. На I и II стадии хронической ишемии мозга на фоне гипертонической болезни II степени установить закономерности изменений показателей функционально-метаболической активности нейтрофилов циркулирующей крови.

3. Выявить метаболические изменения на системном (плазма крови) и локальном (эритроциты) уровне у пациентов с хронической ишемией мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.

4. Выявить эффективность различных сочетаний ноотропных и антиоксидантных препаратов в коррекции иммунометаболических и нейропсихических параметров при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни.

5. Установить клинико-иммунологическую эффективность включения в фармакотерапию хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни иммуномодуляторов полиоксидония и глутоксима.

6. Определить корреляционные взаимосвязи лабораторных иммунных и метаболических параметров и показателей нейропсихического статуса при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.

7. Выявить иммунометаболические прогностические и фармакодинамические биомаркеры для оценки выраженности нарушений, прогноза и эффективности проводимого лечения у больных с хронической ишемией мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.

8. На основе фармакодинамических биомаркеров предложить персонализированные способы фармакотерапии у пациентов с I и II стадией хронической ишемии мозга на фоне гипертонической болезни II степени.

Научная новизна. Доказаны нарушения 73,3% показателей системы цитокинов и комплемента, функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови у больных с хронической ишемией мозга I стадии на фоне гипертонической болезни и 80,8% при II стадии заболевания.

Определено, что повышение показателей кислородзависимой активности циркулирующих нейтрофилов при II стадии хронической ишемии мозга можно рассматривать как прогностический биомаркер развития иммунного воспаления.

Раскрыты метаболические изменения на системном и локальном уровне у пациентов с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни, в значительной степени, более выраженные при II стадии заболевания.

Модернизированы текущие представления об иммунопатогенезе хронической ишемии головного мозга, являющиеся основой для направленного поиска эффективных способов иммунотерапии, причем перспективным в этом отношении является сочетание средств с антиоксидантным и иммуномодулирующим действием, а также препараты, изменяющие соотношение про- и противовоспалительных цитокинов.

Установлены достоверные взаимосвязи показателей нейропсихического статуса с лабораторными иммунометаболическими параметрами при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.

Раскрыты корреляционные взаимосвязи лабораторных показателей иммунного и метаболического статуса у больных с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни II степени в зависимости от стадии заболевания.

Доказаны закономерности иммунных нарушений у больных с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни в зависимости от стадии заболевания.

Уточнены особенности развития оксидантного стресса на системном и локальном уровнях, эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.

Приведены аргументы в пользу применения иммуномодуляторов в сочетании с ноотропными и антиоксидантными препаратами как средства повышения эффективности лечения больных с хронической ишемией мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.

Доказана клинико-иммунологическая эффективность совместного применения сочетаний цераксона, мексикора, глутоксима и полиоксидония при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны эффективные методы фармакологической терапии при хронической ишемии мозга I-II стадии на фоне гипертонической болезни II степени с применением различных комбинаций препаратов с антиоксидантными, ноотропными и иммуномодулирующими эффектами.

Доказано, что по степени коррекции лабораторных иммунометаболических и нейропсихических параметров при I стадии хронической ишемии мозга более эффективно сочетание цераксона, мексикора и полиоксидония, а при II стадии – цераксона и мексикора с глутоксимом или полиоксидонием (новизна методологии подтверждена патентом на изобретение «Способ иммунокоррекции при хронической ишемии головного мозга» № 2629813 от 04.09.2017).

Установлены показатели иммунного и метаболического статуса для оценки эффективности комплексного лечения хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.

Определены фармакодинамические биомаркеры для проведения персонализированной фармакотерапии у пациентов с I и II стадией хронической ишемии мозга на фоне гипертонической болезни II степени.

Методология и методы исследования. В диссертации использован комплексный подход к изучению иммунного и метаболического статуса, лабораторной и нейропсихической эффективности различных комбинаций иммуномодулирующих, антиоксидантных и ноотропных

препаратов у больных неврологического отделения БМУ «Курская областная клиническая больница» с ХИМ I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени, II стадии, риск 2, диагностированной пять и более лет назад в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по артериальной гипертензии (ВОЗ/МОГ, 1999).

Изучение фармакологических корректирующих эффектов различных сочетаний альфосцерат холина (церетон) (ЗАО «Сотекс Фармфирма», РФ), цитиколина (цераксон) (Ferrer Internacional S.A., Испания), актовегина (ЗАО «Сотекс Фармфирма», РФ), 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (мексикор) (ООО «ЭкоФармИнвест», РФ), бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевой соли (глутоксим) (ЗАО «Фарма Вам», РФ) и сополимера N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромида (полиоксидоний) (ООО «НПО Петровакс Фарм», РФ) на иммунометаболические и нейропсихические нарушения при ХИМ I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени, II стадии, риск 2, проводилось с использованием иммуноферментного, электрофоретического анализа и других современных лабораторных методов оценки иммунного и метаболического статусов на системном и локальном уровнях. Выраженность и степень нейропсихических нарушений оценивались с помощью разработанной шкалы оценки неврологического статуса и стандартных шкал оценки когнитивных функций. Полученные результаты обработаны с применением современных методов статистики.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени установлены сходные на обеих стадиях заболевания изменения параметров иммунного статуса, более выраженные при II стадии, свидетельствующие о наличии иммунного воспаления. Отличительное повышение параметров кислородзависимой метаболической активности циркулирующих нейтрофилов при II стадии хронической ишемии мозга можно рассматривать как прогностический биомаркер дальнейшего развития иммунного воспаления.

2. У пациентов с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни, в большей степени при II стадии, выявлены изменения лабораторных параметров плазмы крови и эритроцитов, свидетельствующие о наличии оксидантного стресса, эндотелиальной дисфункции и активации перекисного окисления липидов.

3. Проведенный курс фармакотерапии, состоящий из препаратов антигипертензивного, метаболического, ноотропного и антиоксидантного действия, не нормализовал 73,1% измененных до лечения исследованных параметров иммунного статуса у пациентов с хронической ишемией мозга I стадии и 80,8% со II стадией, что обуславливает необходимость использова-

ния в комплексной фармакотерапии заболевания уже на ранней стадии препаратов иммуномодулирующего действия.

4. По лабораторной иммунометаболической эффективности и изменениям показателей нейropsychического статуса при хронической ишемии мозга I стадии использование полиоксидония в сочетании с цераксоном и мексикором по сравнению с применением в схеме глутокси-ма оказалось более предпочтительным.

5. По клинико-лабораторной эффективности при хронической ишемии мозга II стадии сочетание глутокси-ма с цераксоном и мексикором идентично схеме полиоксидоний, цераксон и мексикор.

6. Оценка взаимосвязей между изученными лабораторными параметрами при хронической ишемии мозга показала их большее количество при II стадии, что свидетельствует о большей дезадаптации механизмов поддержания иммунного и метаболического гомеостаза у пациентов с более выраженной стадией заболевания.

7. Наибольшую информативность в коррекционной эффективности иммунометаболических лабораторных и нейropsychических показателей при хронической ишемии мозга I стадии на фоне гипертонической болезни II степени имеет определение в плазме крови стабильных метаболитов оксида азота, цитокинов TNF α , IL-8, IL-10 и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов, а при II стадии заболевания – уровней в плазме крови TNF α , IL-8, IL-17, IL-10, фагоцитарного числа нейтрофилов и сорбционной емкости гликокаликса.

8. Оценка до начала лечения уровня плазменного IL-8, IL-10, стабильных метаболитов оксида азота и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов при I стадии хронической ишемии мозга, а при II стадии заболевания – TNF α , IL-10 и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов позволяет использовать персонализированный подход при назначении фармакотерапии.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Научные положения и выводы диссертационного исследования обоснованы использованием современных методов оценки иммунометаболического и нейropsychического статуса, статистической обработкой полученных результатов с применением пакета современных компьютерных программ, адекватных поставленным цели и задачам. Все это позволило сделать точные выводы, которые определены высокой достоверностью результатов, обосновать научную и практическую значимость работы. Полученные результаты согласуются с данными литературы по исследуемой тематике.

Основные положения диссертации представлены на Международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Казань, 2014), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием

«Актуальные проблемы медицины и фармации» (Орел, 2014), XX Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Нью-Йорк, 2014), XXI Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Сингапур, 2015), XV Всероссийском научном форуме с международным участием им. академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015), XXII Всемирном конгрессе по клинической патологии и реабилитологии в медицине (Дубай, 2016), V съезде физиологов СНГ, V съезде биохимиков России (Сочи-Дагомыс, 2016), Международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета (Курск, 2016), Международной научно-практической конференции «Возраст-ассоциированные и гендерные особенности здоровья и болезни» (Курск, 2016), XXIII Всемирном конгрессе по клинической медицине и иммунореабилитации (Нью-Йорк, 2017), X Юбилейной Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков (Курск, 2016), XVI Всероссийском научном форуме с международным участием им. академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017), Международном конгрессе, посвященном Всемирному дню инсульта (Москва, 2017), XXIV Всемирном конгрессе по клинической медицине и иммунореабилитации (Дубай, 2018), совместном заседании кафедр клинической иммунологии, аллергологии, фармакологии, неврологии и нейрохирургии, биологической химии Курского государственного медицинского университета (Курск, 2018).

Личный вклад автора. Диссертанту, после анализа отечественных и зарубежных источников литературы, принадлежит ведущая роль в выборе темы исследования. Вклад автора в работу является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: постановка цели и задач, экспериментально-теоретическая и клинико-лабораторная реализация, написание статей по теме исследования, обсуждение результатов на научных форумах. Диссертантом лично проведено обследование пациентов с хронической ишемией мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени, назначение различных комбинаций препаратов с иммуномодулирующим, антиоксидантным и ноотропным действием, мониторинг лабораторных иммунных и метаболических параметров, показателей нейропсихического статуса, аналитическая и статистическая обработка материала, научное обоснование, обобщение полученных результатов, внедрение их в практику. Доля автора в совместных публикациях составила 80-90%.

Внедрение результатов исследования. Полученные в работе данные вошли в научно-исследовательскую работу, учебные рабочие программы, используются в лекционных курсах и на практических занятиях некоторых кафедр Курского, Воронежского и Смоленского государственных медицинских университетов.

Внедрение сформулированных автором практических рекомендаций в работу лечебно-профилактических учреждений и неврологических отделений многопрофильных больниц существенно улучшит своевременность диагностики стадий хронической ишемии мозга и результаты лечения заболевания. Включение в комплексную фармакологическую терапию ХИМ I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени иммуномодуляторов полиоксидония и глутоксима используется в работе БМУ «Курская областная клиническая больница» и ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Выполненная научная работа соответствует паспорту специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология», областью исследования явились изучение участия иммунных механизмов в патогенезе, разработка и усовершенствование методов диагностики, поиск эффективных способов коррекции иммунопатологических процессов при хронической ишемии головного мозга.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, проблемной комиссии «Экспериментальная и клиническая иммунология и аллергология» (номер государственной регистрации АААА-А15-115120110091-0).

Публикации. По материалам диссертации получен патент на изобретение, опубликованы монография и 37 работ, из них 18 оригинальных статей и 12 тезисов – в российских рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций. В материалах содержится полный объем информации, касающейся темы диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 322 страницах машинописного текста, иллюстрирована 66 таблицами и 13 рисунками, состоит из введения, обзора литературы (3 главы), описания материалов и методов исследования, изложения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 462 отечественных и 327 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Характеристика клинических наблюдений. В течение 2014-2017 гг. ретроспективно под амбулаторным наблюдением находились 120 больных с ХИМ на фоне гипертонической болезни II степени, II стадии, риск 2, которые получали гипотензивную терапию, включавшую β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики.

В проспективное исследование было включено 104 пациента, из которых 76 больных женского пола и 28 мужского, составивших основную группу госпитализированных в неврологическое отделение БМУ «Курская областная клиническая больница», с корригированным ар-

териальным давлением до целевого уровня, с ХИМ на фоне гипертонической болезни II степени, из которых 52 больных были с I стадией (1-я основная группа) и 52 со II стадией (2-я основная группа) в возрасте 50 ± 5 лет. Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия и решения регионального этического комитета (протоколы № 3 от 27 июня 2011 г. и № 9 от 11 декабря 2017 г.).

Кроме того, изучены клинические и лабораторные показатели у 22 здоровых доноров (52 ± 2 года), сформировавших контрольную 1-ю группу; полученные результаты приняты как условная норма.

Рандомизация больных с ХИМ проводилась по полу, возрасту, способу лечения, сопутствующей патологии, длительности заболевания.

Критериями включения в основную группу являлись: возраст от 40 до 60 лет; отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии обострения, наличие ХИМ на фоне гипертонической болезни II степени, II стадии, риск 2, диагностированной 5 и более лет тому назад в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по артериальной гипертензии (МОГ, 1999).

Критериями исключения стали: симптоматическая артериальная гипертензия; выраженные или умеренные атеросклеротические изменения сосудов глазного дна; нарушения ритма сердечной деятельности и проводимости; хроническая сердечная недостаточность более II ФК в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA); гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных и церебральных сосудов, пороки сердца; инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз и прогрессирующая стенокардия или наличие указаний на них в анамнезе; сахарный диабет или нарушенная толерантность к глюкозе.

Всем пациентам проводили комплексное клинико-инструментальное обследование по общепринятым стандартам, при этом во всех случаях имела место верификация диагноза ХИМ I и II стадии. Все больные находились на безнитратной диете и консультированы кардиологом и офтальмологом.

В методы обследования входило: МРТ головного мозга (аппарат фирмы Philips, напряжение магнитного поля 0,3 Тесла); определение степени выраженности когнитивных расстройств по шкале общего ухудшения – Global Deterioration Rating (Folstein M.F., 1975) и Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), оценка неврологического статуса. Для объективизации и унификации оценки изменений самочувствия и неврологического статуса пользовались разработанной нами балльной шкалой определения выраженности расстройств (Воронина Е.Ю. и др., 2014; Шульгинова А.А. и др., 2016).

Оценка клинико-лабораторных данных и неврологического статуса в основной группе предпринята в начале и через 2 недели после лечения. Оценка когнитивной дисфункции прово-

дилась через 2 месяца после комплексного лечения (в основной группе). Лечение соответствовало принципам доказательной медицины.

Все пациенты основных групп во время нахождения в стационаре в течение 14 дней ежедневно получали базовую фармакологическую терапию: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – эналаприла малеат (берлиприл) (поддерживающая гипотензивная терапия) и вазоактивный препарат – винпоцетин (кавинтон).

Дизайн исследования, фармакологические препараты и схемы их назначения пациентам основных групп представлены в таблице 1.

Все препараты вводили согласно рекомендациям, изложенным в Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств (формулярная система) под редакцией А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова (Москва, 2014-2016) и в национальном руководстве «Неврология» под редакцией Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехта (Москва, 2016).

¹**Лабораторные исследования.** Оценку клинико-лабораторных данных в основных группах осуществляли в начале лечения и через 2 недели после его окончания. Из 10 мл гепаринизированной крови путем центрифугирования получали плазму и эритроцитарную массу, которую отстаивали в 20 мл 10 мМ Na-фосфатного буфера (рН=7,4), содержащего 0,9% хлорида натрия и 3% декстрана Т-500, в течение 30 минут при температуре 37°C. Надосадочную жидкость после центрифугирования удаляли, а эритроциты подвергали очистке через HBS-целлюлозу и сразу определяли сорбционную способность эритроцитов (Тогайбаева А.А. и др., 1988) и сорбционную емкость гликокаликса (Семко Г.А., 1998).

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в плазме крови и эритроцитах ацилгидроперекисей и малонового диальдегида, образующих с тиобарбитуровой кислотой окрашенный комплекс, экстрагируемый бутанолом. Определение МДА и АГП проводили с помощью набора «ТБК-Агат» («Агат-Мед» Россия), при использовании спектрофотометра «Апель-330» (Япония) при длине волны 535 нм и 570 нм.

Состояние антиоксидантной системы определяли методом прямого/конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405-630 с применением готовых коммерческих наборов: активность супероксиддисмутазы «Bender Medsystems» (Австрия) и каталазы «Cayman Chemical» (США). Общую антиокислительную активность выявляли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Уровень стабильных метаболитов оксида азота выявляли при длине волны 540 нм с применением набора для твердофазного иммуноферментного анализа фирмы «R&D» (Англия).

¹ Определение иммунологических и биохимических показателей проведено в НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета и клинической лабораторией МУЗ ГКБ № 4 г. Курска, за что выражаем сотрудникам соответствующих подразделений глубокую признательность.

Кроме этого, в плазме крови определяли иммуноферментным анализом уровень неоптерина «IBL» (Германия), эндотелина-1 «Biomedica» (Словакия) и эритропоэтина «Biomerica» (США). Церулоплазмин определяли методом имунотурбидиметрии с помощью набора «Сентинель» (Испания), а С-реактивный белок тем же методом набором «Вектор-Бест» (Россия) на полуавтоматическом анализаторе «BTS-350» (BioSystems, Испания).

Таблица 1 – Распределение больных по способу проводимой фармакотерапии

Больные	№ группы	Фармакотерапия	Количество
Базовая фармакотерапия (всем пациентам)		Эналаприл (берлиприл), Berlin-Chemie AG/Menarini Group (Германия), Берлиприл® плюс, Берлин-Фарма ЗАО, Россия, 10 мг в сутки внутрь, через 24 часа, № 14 Кавинтон (винпоцетин), Gedeon Richter (Венгрия), 10 мг в 200,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия внутривенно, капельно, через 24 часа, № 14	104
ХИМ-I	1	Альфосцерат холина (церетон), ЗАО «ФармФирма Сотекс», РФ, 1000 мг внутривенно капельно в 200,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия, через 24 часа, № 14 Депротенинизированный гемодериват крови телят (актовегин), ЗАО «ФармФирма Сотекс», РФ, 200 мг в 5 мл, внутривенно, струйно, через 24 часа, № 14	12
	2	Цитиколлин (цераксон), Ferrer Internacional S.A., Испания, 1000 мг внутривенно, струйно, через 24 часа, № 14 Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексикор), ООО «Эко-ФармИнвест», РФ, 200 мг, через 24 часа, внутривенно, струйно в течение 5 минут, № 14	12
	3	Цераксон, мексикор и глутамил-цистеил-глицин динатрия (глутоксим), ЗАО «Фарма Вам», РФ, 30 мг в виде 3% раствора, 1 мл, внутримышечно, через 24 часа, № 14	14
	4	Цераксон и мексикор и азоксимера бромид (полиоксидоний), ООО «НПО Петровакс Фарм», РФ, 6 мг (внутримышечно), 8 раз (первые 2 дня через 24 часа, затем через 48 часов)	14
ХИМ-II	1	Церетон и актовегин	12
	2	Цераксон и мексикор	12
	3	Цераксон, мексикор и глутоксим	14
	4	Цераксон и мексикор и полиоксидоний	14
Всего			104
Доноры			22

Цитокины (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN γ , IL-2, IL-17, IL-18, G-CSF, IL-4, IL-10, IL-1RA) выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), компоненты системы комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C₅, C_{5a}) и фактор Н – диагностическим набором ООО «Цитокин» (Россия). Активность C₁-ингибитора определяли

хромогенным методом по способности ингибировать C_1 -эстеразу. Регистрация всех результатов иммуноферментного анализа осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Tecan (Австрия).

Фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов крови после их выделения из крови на градиенте плотности фиколл-урографин ($d=1,077$) оценивали, определяя фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и индекс активности фагоцитоза (Медведев А.М., Чаленко В.В., 1991). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали на спектрофотометре PD 303 SApel (Япония) по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного и стимулированного зимозаном, индексу стимуляции и функциональному резерву нейтрофилов (Зинкин В.Ю., 2004).

Методом G.T. Dodge (1963) получали мембраны эритроцитов, электрофоретическое разделение мембранных белков проводили в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля по методу U.K. Laemli (1970). Для линейного приготовления анализируемой пробы для электрофореза брали 50 мкл мембран эритроцитов. Электрофореграммы окрашивали красителем Кумасси R250 по модифицированной методике G. Fairbanks (1971). Денситометрирование одномерных электрофореграмм проводили на лазерном денситометре «Ultrosan XL». Идентификацию и расчет белковых фракций согласно классификации Стека-Фербенкса проводили с использованием программы OneDscan. Количественное содержание белковых фракций рассчитывали через полученную площадь искомого белка, маркерного белка и известную массу маркерного белка человеческого сывороточного альбумина. Концентрацию белка во фракциях рассчитывали по установленной массе (мкг) и выражали в микрограммах на 1 мкл общего белка мембраны, или мг%.

Содержание липидов в мембране эритроцитов определяли методом жидкостной тонкослойной хроматографии (Крылов В.И. и др., 1984). С целью проявления хроматограмм пластины обрабатывали 5% спиртовым раствором фосфорномолибденовой кислоты с последующим нагреванием в термостате при 100°C в течение 5 мин до появления голубых пятен липидов. Идентификацию фракций липидов осуществляли с использованием стандартов компании «Sigma», США. Анализ полученных хроматограмм проводили денситометрическим методом с помощью программы OneDscan. Количество липидов (мг/дл) устанавливали по калибровочным графикам стандартных растворов.

Статистическая обработка результатов. При статистической обработке результатов исследования для сравнения качественных параметров использовали критерий χ^2 (хи-квадрат). Для оценки принадлежности количественных признаков к виду распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Для сравнения нормально распределенных величин использовался t -критерий Стьюдента. Оценку статистической значимости различий количественных величин с

ненормальным распределением осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона (при сравнении зависимых групп). Значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим (M) с ошибкой средней арифметической (m), а ненормально распределенных – медианой (Me) с межквартильным интервалом (P_{25} ; P_{75}). Взаимосвязи устанавливали на основании факторного анализа, кластерного анализа и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Гублер Е.В., Генкин А.А., 1973; Лакин Г.Ф., 1980). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Степени расстройств и изменений лабораторных параметров под влиянием фармакологических препаратов рассчитывали по специальным формулам А.М. Земского и др. (2013, 2015, 2016).

Эффективность неврологического статуса проводимого лечения оценивали в баллах. В основе разработанной системы оценки лежат данные ретроспективного анализа 545 историй болезни пациентов с диагнозом ХИМ, находившихся на стационарном лечении с 2009 г. по 2014 г. Для присвоения балла от одного до трех определенной совокупности симптомов была использована методика последовательной диагностической процедуры, в основе которой лежит метод секвенциального анализа (Будяков С.В. и др., 2010; Воронина Е.Ю. и др., 2014; Шульгина А.А. и др., 2016).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изменения иммунных и метаболических лабораторных параметров при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни. До начала лечения в плазме крови больных ХИМ с I стадией установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов: $TNF\alpha$, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 и IL-18 соответственно в 4,4; 2,4; 5,5; 5,9; 1,2; и 2,6 раза, противовоспалительных цитокинов: IL-4, IL-10 и IL-1RA соответственно в 8,0; 1,4 и 1,1 раза. Содержание IFN γ , IL-2 и ростового фактора G-CSF оказалось выше параметров здоровых доноров соответственно в 1,4; 45,0 и 1,7 раза (рисунок 1).

При II стадии ХИМ в плазме крови выявлены в целом сходные по направленности изменения содержания цитокинов. Уровни $TNF\alpha$, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 и IL-18 оказались повышенными соответственно в 5,2; 2,1; 5,8; 9,0; 2,6 и 2,8 раза. Содержание IL-4, IL-10 и IL-1RA увеличивалось соответственно в 20,0; 1,4 и 1,2 раза, а IFN γ , IL-2 и G-CSF в 1,5; 48,6 и 1,9 раза (рисунок 1).

У больных с I и II стадией хронической ишемии мозга перед началом лечения в плазме крови выявлено снижение содержания C_3 и C_5 -компонентов комплемента, C_1 -ингибитора, повышение компонентов C_{3a} и C_{5a} , уровень C_4 остался в пределах нормы. Концентрация ингибитора – фактора Н при ХИМ I стадии не отличалась от значений доноров, а при II стадии оказалась снижена (рисунок 1).

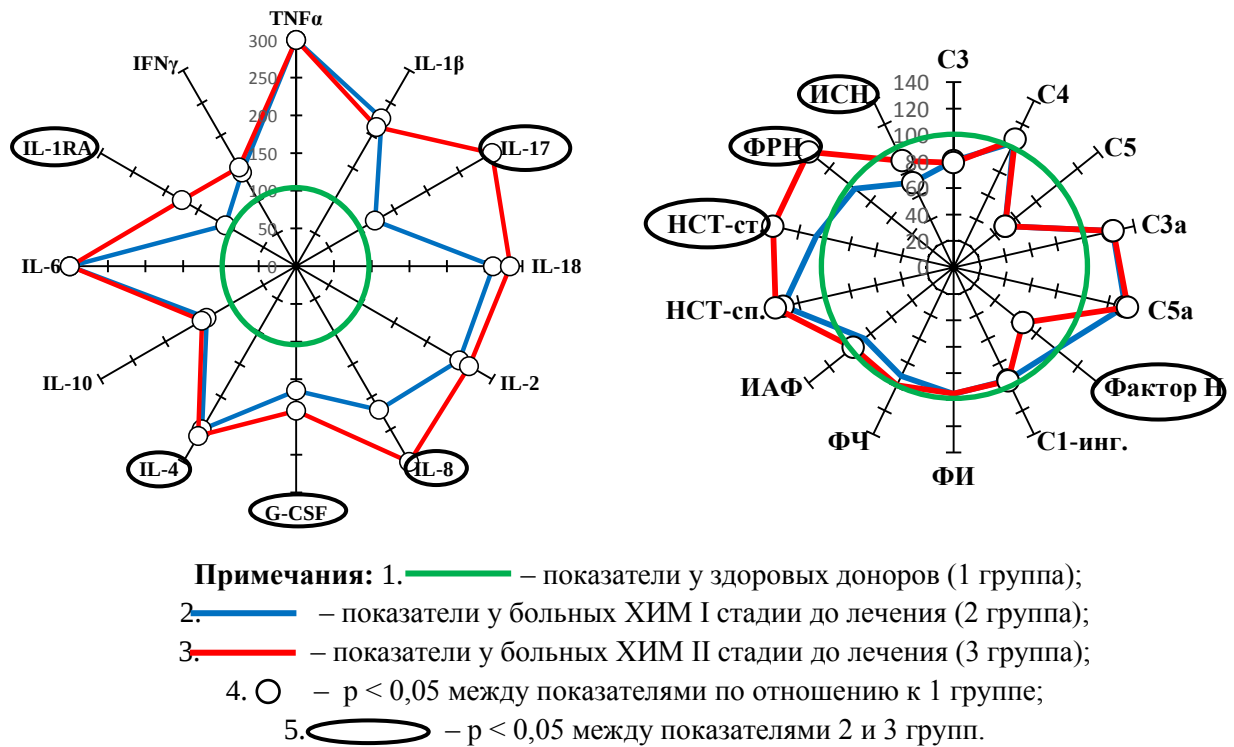


Рисунок 1 – Иммунные нарушения при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни

Несколько различными при поступлении в клинику у больных ХИМ с I и II стадией оказались результаты исследования функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови: отсутствие изменений по сравнению со здоровыми донорами показателей активности и интенсивности фагоцитоза (ФИ, ФЧ и ИАФ), увеличение НСТ-сп. со снижением ИСН у пациентов с I стадией ХИМ и повышение при II стадии исследованных параметров активности кислородзависимых систем полиморфноядерных лейкоцитов (НСТ-сп., НСТ-ст., ФРН), за исключением ИСН (рисунок 1).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с ХИМ I и II стадии на фоне АГ имеются сходные изменения параметров иммунного статуса, что говорит о наличии иммунного воспаления, но при этом одновременно установлено, что при II стадии заболевания 9 (34,6%) показателей в большей степени выражены или кардинально отличаются. Последнее касается повышенного значения показателей кислородзависимой активности циркулирующих нейтрофилов при II стадии ХИМ, что, исходя из данных литературы, можно рассматривать как важнейшее звено дальнейшего развития воспаления (Караулов А.В., Калюжин О.В., 2013; Беяева А.С. и др., 2016).

До начала лечения на системном уровне (плазма крови) при ХИМ I стадии установлена активация процессов ПОЛ (повышение концентрации МДА и АГП соответственно в 3,6 и 5,7

раза), снижение параметров антиоксидантной защиты (ОАА в 1,3, активности СОД в 1,5, каталазы в 1,3 раза). Кроме этого, выявлено повышение уровня CM_{ON} в 2,8 раза, снижение эндотелина-1 и эритропоэтина соответственно в 2,9 и 2,7 раза и повышение концентрации маркеров воспаления: неоптерина в 1,6 и СРБ в 3,5 раза (рисунок 2).

При II стадии заболевания ХИМ изначально на системном уровне выявлены сходные по направленности лабораторные метаболические изменения по сравнению с I стадией: активация процессов ПОЛ со снижением факторов антиоксидантной защиты, о чем свидетельствовало повышение в плазме крови уровня МДА и АГП соответственно в 3,7 и 6,4 раза, снижение показателей антиоксидантной защиты: ОАА в 1,2, активности СОД в 1,7, каталазы в 1,4 и концентрации церулоплазмينا в 1,3 раза. Выявлено также повышение уровня CM_{ON} в 3,2, неоптерина в 1,8, СРБ в 3,2 раза и снижение ЭТ-1 и ЭП соответственно в 2,6 и 3,1 раза (рисунок 2).

У пациентов со II стадией ХИМ при поступлении в клинику выявлены сходные по направленности лабораторные метаболические изменения в эритроцитах по сравнению с I стадией: активация процессов ПОЛ со снижением факторов антиоксидантной защиты, о чем свидетельствовало повышение уровня МДА и АГП соответственно в 5,7 и 4,5 раза, снижение ОАА в 1,3 раза, активности СОД и каталазы соответственно в 1,7 и 1,9 раза. Также выявлено повышение уровня CM_{ON} в 2,1 раза и снижение СЕГ и ССЭ в 1,6 и 1,7 раза (рисунок 2).

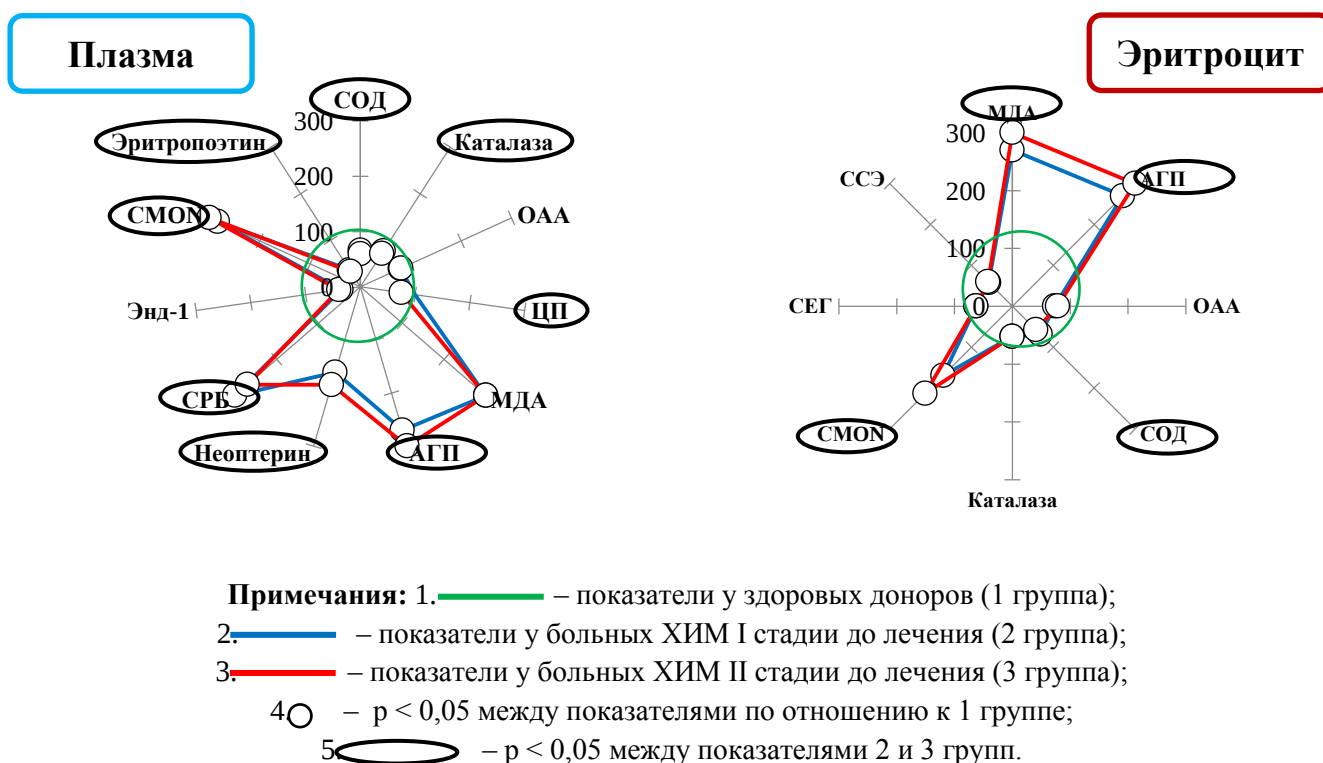


Рисунок 2 – Метаболические нарушения при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни

Суммируя полученные результаты, можно сделать вывод о том, что из 45 исследованных параметров иммунного и метаболического статуса у пациентов с I и II стадиями ХИМ на момент поступления в клинику оказались измененными от значений здоровых доноров соответственно 38 (84,4%) и 40 (88,9%) показателей, из которых 53,8% параметра оказались одинаковыми по величине и по направленности изменений при обеих стадиях заболевания, а 15,4% идентичны по направленности со статистически более выраженными показателями при II стадии. I степень нарушений при I стадии ХИМ выявлена в 26,7%, а II и III соответственно в 22,2% и 35,6%. В группе пациентов со II стадией заболевания с I степенью нарушений оказалось 20,0% параметров, со II и III соответственно 24,4% и 44,4% показателей.

При оценке неврологического статуса больных до начала лечения была выявлена церебральная органическая симптоматика, которая интегрировалась в следующие синдромы: вестибулопатический, пирамидный, мозжечковый, когнитивной дисфункции, психопатологический, псевдобульбарный. Средние значения суммарного балла неврологического статуса при ХИМ I стадии составили $1,45 \pm 0,04$, при II стадии $2,3 \pm 0,04$, что свидетельствует о нарастании отчетливой очаговой симптоматики.

Общая оценка когнитивных нарушений у пациентов с ХИМ I стадии по Монреальской шкале до лечения составляла $21,3 \pm 0,4$, а по шкале общего ухудшения $1,85 \pm 0,06$ балла. При II стадии заболевания установлена более высокая степень когнитивных нарушений, о чем свидетельствуют соответствующие баллы: $18,8 \pm 0,7$ и $2,75 \pm 0,05$, что говорит о возможности наличия деменции легкой степени выраженности.

Таким образом, при II стадии заболевания все показатели нейропсихического статуса оказались более выраженными, но при этом большинство исследованных иммунометаболических лабораторных параметров оказалось одинаковыми в количественном и качественном выражении при обеих стадиях заболевания, что можно рассматривать как наличие уже при I стадии ХИМ иммунного воспаления, оксидантного стресса, эндотелиальной дисфункции, активации ПОЛ, взаимосвязанных и взаимообусловленных между собой, что приводит к нарушению проходимости сосудов различного калибра и возникновению ХИМ, при которой главным патобиохимическим компонентом синдрома клеточной, тканевой и органной ишемии становится энергодефицит. Это обосновывает потребность во вмешательстве в патологический процесс уже на ранней стадии заболевания, в восстановлении нормальной деятельности нервной системы и снижении инвалидизирующих последствий.

Состояние белков и липидов мембран эритроцитов при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни. Основными функциями эритроцитов циркулирующей крови являются: питательная, защитная, газотранспортная, буферная, транспортная, гуморальная, гомеостатическая, дезинтоксикационная, иммунная, участие в метаболизме гор-

монов, лекарственных препаратов, регуляция сосудистого тонуса (Конопля А.И., 2008; Шишкина Л.Н., Шевченко О.Г., 2010; Бровкина И.Л. и др., 2013).

Исходя из этого и немногочисленных литературных данных о роли нарушения структурно-функциональных свойств эритроцитов в развитии АГ и ХИМ (Крылова В.Н. и др., 2010; Меликян Э.Г. и др., 2011; Гаврилюк Е.В. и др., 2012; Шульгинова А.А. и др., 2016), нами изучены изменения белково-липидного спектра мембран эритроцитов при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне АГ.

До начала лечения при ХИМ I стадии в мембране эритроцитов циркулирующей крови снижено содержание глицеральальдегид-3-фосфатдегидрогеназы на 9,6%, паллидина на 22,7%, белка полосы 4.5 на 36,4%, α - и β -спектрина соответственно на 10,7 и 9,0%, анкирина на 25,2%, дематина на 26,7%, повышена представительность актина на 17,0%, тропомиозина на 37,7% анионтранспортного белка на 9,9%, не изменен уровень глутатион-S-трансферазы и белка полосы 4.1 (рисунок 3).

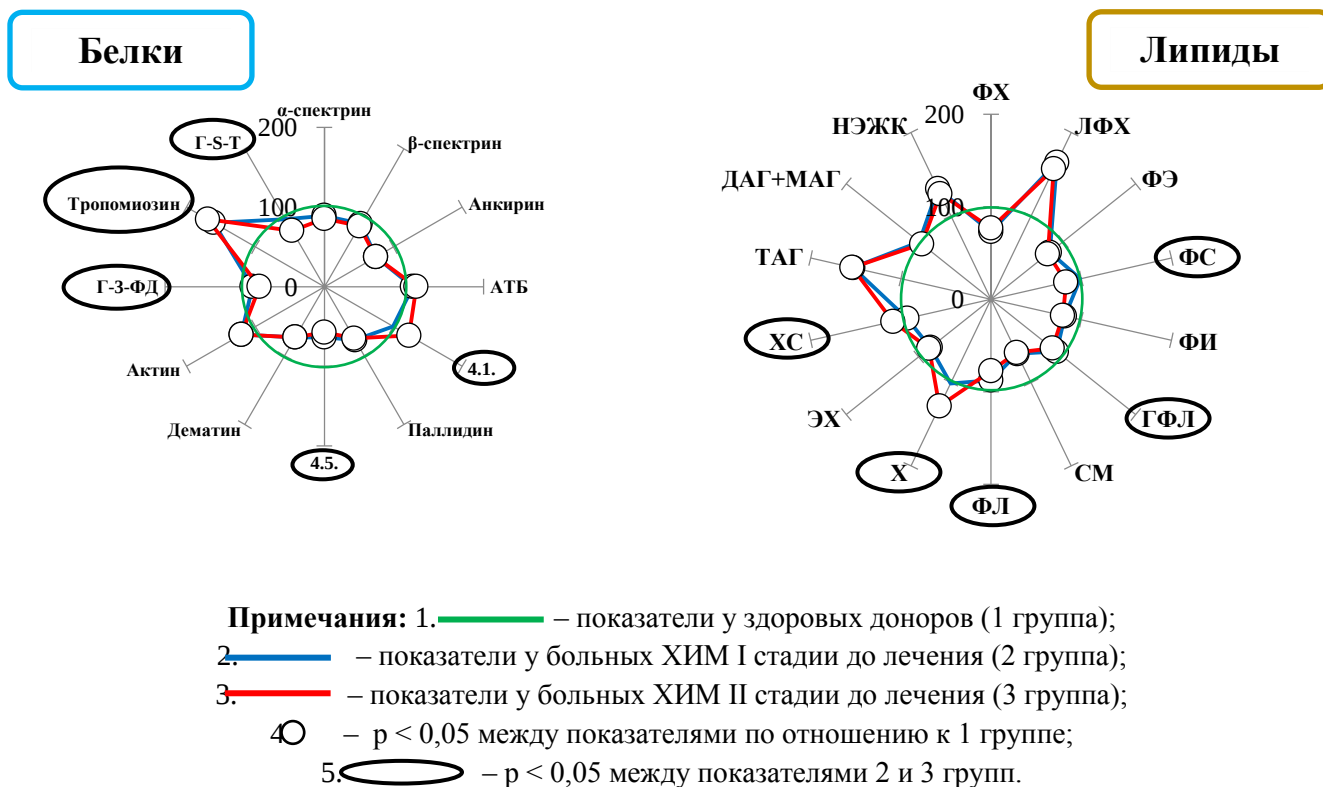


Рисунок 3 – Белково-липидный спектр мембран эритроцитов при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни

При II стадии заболевания выявлено снижение содержания белка полосы 4.1 на 18,6%, паллидина на 25,0%, глицеральальдегид-3-фосфатдегидрогеназы на 18,4%, глутатион-S-трансферазы на 18,8%, α - и β -спектрина на 14,5 и 9,1%, анкирина на 25,4%, белка полосы 4.5 на

42,7% и дематина на 26,7%, при повышении представительности тропомиозина на 40,9%, анионтранспортного белка на 13,4% и актина на 17,0% (рисунок 3).

Изначально при ХИМ I стадии в эритроцитарной мембране оказался сниженным уровень фосфолипидов на 12,5%, глицерофосфолипидов на 9,4%, фосфатидилинозитола на 23,5%, фосфатидилхолина на 27,1%, фосфатидилэтаноламина на 18,8%, сфингомиелина на 34,6%, холестерина на 7%, эфиров холестерина на 16,3%, при одновременном повышении содержания неэстерифицированных жирных кислот на 24,4%, триацилглицеролов на 34,7% и лизофосфатидилхолина на 39,0%.

Представительность моно- и диацилглицеролов, фосфатидилсерина и холестерина оказалась на уровне здоровых доноров. Кроме этого, установлены изменения соотношений липидных фракций мембраны: повышение соотношения ЛФХ/ФХ, ХС/ФЛ и Х/ЭХ и снижение соотношений СМ/ФХ, СМ/ФС, СМ/ФИН, СМ/ГФЛ и ФХ/ФС (рисунок 3).

При II стадии заболевания оказались сниженными уровни ФХ, ФЭ, ФС, ФИН, ГФЛ, СМ, ФЛ и ЭХ соответственно на 23,2; 21,5; 16,9; 20,5; 15,1; 36,1; 22,4 и 14,4%, повышено содержание ЛФХ, Х, ХС, ТАГ и НЭЖК соответственно на 36,0; 22,1; 8,0; 35,0 и 20,9%, не изменена представительность ДАГ и МАГ, повышено соотношение ЛФХ/ФХ, СМ/ФИН, ХС/ФЛ, Х/ЭХ и снижено СМ/ФХ, СМ/ФС, СМ/ГФЛ (рисунок 3).

Таким образом, из всех исследованных параметров (36) белково-липидного спектра мембраны эритроцитов при ХИМ I и II стадии изначально оказались измененными от параметров здоровых доноров соответственно 80,6% и 91,7% показателей, из которых 52,8% идентичны по величине и направленности изменений, 27,8% одинаковы по направленности. Примечательно, что при II стадии заболевания содержание липидной фракции ФС и белка глутатион-S-трансферазы оказалось сниженным, а Х и белка полосы 4.1 – повышенным при их нормальном уровне при I стадии. Кроме этого, разнонаправленным оказалось содержание ХС и соотношение СМ/ФИН, а именно: сниженным на ранней стадии и повышенным при более поздней стадии заболевания.

Исходя из полученных данных, можно констатировать значительные изменения содержания белков мембраны эритроцитов при ХИМ как I, так и II стадии, ответственные за гибкость и формообразование мембраны (тропомиозин, актин), внутриклеточный метаболизм (глутатион-S-трансфераза, белок полосы 4.5, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, анионтранспортный белок), стабилизацию и структурообразование каркаса плазматической мембраны клетки (анкирин, белок полосы 4.1, анионтранспортный белок, α - и β -спектрин, дематин, паллидин) (Боровская М.К. и др., 2010; Гаврилюк В.П. и др., 2010; Авдеева Н.Н. и др., 2016).

Выявленные нарушения со стороны липидных эритроцитарных фракций при ХИМ (изменения их содержания и соотношения), а это в первую очередь снижение ГФЛ и СМ, состав-

ляющих основу липидного каркаса плазматической мембраны и играющих основную роль в упорядочивании белковых макромолекул и нормальном метаболизме эритроцитов (Шишкина Л.Н., Шевченко О.Г., 2010; Сумин С.А. и др., 2016), наряду с изменениями белков мембраны, могут привести к функциональным нарушениям в красных кровяных клетках циркулирующей крови уже на ранних стадиях заболевания.

Наличие хронической гипоксии при ХИМ на фоне АГ приводит к развитию иммунной воспалительной реакции метаболического характера с формированием «цитокинового каскада», увеличением на системном и локальном уровнях содержания провоспалительных цитокинов, развитием эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, активацией ПОЛ (Шумахер Г.И. и др., 2008; Гаврилюк Е.В. и др., 2012; Воронина Е.Ю. и др., 2014; Гусев Е.И., Чуканова А.С., 2015). По-видимому, такие же события развиваются и на уровне красных кровяных клеток, дополнительно при этом усугубляя церебральную гипоксию.

Эффективность сочетаний ноотропных и антиоксидантных препаратов в лечении хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни. Одной из актуальных задач современной медицины является разработка терапевтической стратегии острых и хронических ишемических повреждений головного мозга (Старчина Ю.А., 2012; Журавлева М.В. и др., 2013; Новиков В.Е., Левченкова О.С., 2013; Касаткин Д.С., 2014; Яснецов В.В. и др., 2015; Путилина М.В., 2016; Фатеева В.В. и др., 2017).

Основой выбора сочетаний ноотропных и антиоксидантных препаратов в коррекции клинических, иммунологических и метаболических нарушений при ХИМ стали данные литературы и результаты ранее проведенных исследований на кафедре неврологии и нейрохирургии Курского государственного медицинского университета, где показано, что включение в фармакологическую терапию пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ХИМ) II стадии на фоне гипертонической болезни сочетаний церебролизина и мексидола, эмоксипина и пирацетама корригирует, а актовегина и церетона – в большей степени нормализует клиническую симптоматику и иммунометаболические нарушения (Воронина Е.Ю. и др., 2014; Конопля А.И. и др., 2015; Шульгинова А.А. и др., 2015).

В соответствии с этим изучена динамика изменений нейropsychического статуса и лабораторных показателей у пациентов с ХИМ I и II стадии под влиянием двух сочетаний ноотропных и антиоксидантных препаратов: церетона и актовегина, цераксона и мексикора, с выявлением на этой основе наиболее эффективных фармакотерапевтических комбинаций ноотропных и антиоксидантных (антигипоксантных) препаратов.

В плазме крови больных ХИМ I стадии до начала лечения установлено повышение концентрации хемокина IL-8, провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-18) и противовоспалительных (IL-4, IL-10 и IL-1RA) цитокинов. Кроме этого, выявлено также повышение содер-

жания $\text{IFN}\gamma$, IL-2 и G-CSF. После проведенной фармакотерапии, содержащей церетон и актовегин, концентрация провоспалительных цитокинов и хемокина ($\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , IL-6, IL-8) корригировалась в сторону значений контроля, уровни $\text{IFN}\gamma$, IL-4 и IL-10 повышались в еще большей степени, содержание остальных исследованных цитокинов не изменялось. После проведенного лечения, включающего цераксон и мексикор, концентрации IL-1 β и IL-1RA нормализовались, IL-10 повышался в еще большей степени, уровень $\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18 сдвигался в сторону значений здоровых доноров, содержание остальных исследованных цитокинов не изменялось.

У пациентов со II стадией ХИМ при поступлении в клинику в плазме крови выявлены в целом сходные по направленности и величине изменения содержания исследованных цитокинов: повышение провоспалительных ($\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18), противовоспалительных (IL-4, IL-10 и IL-1RA), $\text{IFN}\gamma$, IL-2, G-CSF. Применение церетона и актовегина корригировало, но не до параметров здоровых доноров, концентрацию всех исследованных провоспалительных цитокинов и хемокина, IL-2 и G-CSF, в еще большей степени повышались уровни $\text{IFN}\gamma$ и IL-10, содержание IL-4 и IL-1RA не изменялось. Использование цераксона и мексикора нормализовало содержание IL-1 β , корригировало в сторону показателей здоровых доноров концентрацию провоспалительных цитокинов и G-CSF, в большей мере повышалось содержание IL-4, IL-1RA и $\text{IFN}\gamma$, концентрация IL-2 и IL-10 осталась на уровне начала лечения.

У больных с I и II стадией ХИМ перед началом лечения в плазме крови выявлено снижение содержания C_3 и C_5 -компонентов комплемента, C_1 -ингибитора, повышение компонентов C_{3a} и C_{5a} , уровни C_4 и ингибитора фактора Н остались в пределах нормы. Проведенное лечение у пациентов с ХИМ I стадии, включавшее церетон и актовегин, нормализовало концентрацию C_3 -компонента комплемента, снизило уровень C_{5a} , повысило содержание C_5 -компонента комплемента, но не до уровня здоровых доноров. При выписке из клиники пациентов, получавших цераксон и мексикор, нормализовалась концентрация компонентов комплемента C_3 и C_{3a} и в сторону значения здоровых доноров корригировались уровни C_5 и C_{5a} .

После проведенного лечения у пациентов со II стадией ХИМ, включавшего церетон и актовегин, в сторону значений здоровых доноров корригировался уровень компонента комплемента C_{5a} , а применение цераксона и мексикора нормализовало концентрацию фактора Н, C_{3a} и корригировало C_3 -, C_5 - и C_{5a} -компонентов комплемента.

Как при поступлении в клинику, так и после проведенного лечения, вне зависимости от использованных сочетаний ноотропных и антиоксидантных препаратов, у больных ХИМ I стадии показатели активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов (ФИ, ФЧ и ИАФ) и некоторые параметры кислородзависимого метаболизма (НСТ-ст., ФРН) остались на уровне нормы. Выявлено только увеличение НСТ-сп. и снижение ИСН.

При II стадии заболевания показатели фагоцитоза до и после лечения были на уровне здоровых доноров. Параметры активности кислородзависимых систем полиморфноядерных лейкоцитов при поступлении в клинику были повышенными (НСТ-сп., НСТ-ст., ФРН), за исключением нормального значения ИСН. После фармакотерапии с включением церетона и актовегина или цераксона и мексикора показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов не изменились.

У больных ХИМ I стадии до начала лечения в плазме крови и эритроцитах установлена активация процессов пероксидации (повышение концентрации МДА и АГП), снижение факторов антиоксидантной защиты (ОАА, активность СОД и каталазы). В плазме крови и эритроцитах установлено повышение уровня $СМ_{ОН}$, а в плазме крови снижение ЭТ-1 и повышение концентрации маркеров воспаления (неоптерин и СРБ). Кроме этого, выявлено снижение сорбционных показателей мембраны эритроцитов (СЕГ и ССЭ).

После проведенного лечения с использованием церетона и актовегина в плазме крови нормализовалась активность каталазы, в сторону уровня здоровых доноров сдвигались ОАА, содержание продуктов ПОЛ, СРБ, ЭТ-1, $СМ_{ОН}$ и ЭП. В эритроцитах нормализовалась ОАА, активность СОД и содержание $СМ_{ОН}$, корректировались, но не до значений нормы, концентрация продуктов ПОЛ, активность каталазы и эритроцитарные сорбционные параметры. Использование цераксона и мексикора в плазме крови нормализует активность каталазы, повышает выше значений доноров уровень церулоплазмينا, корректирует в сторону уровня здоровых доноров остальные исследованные метаболические параметры, за исключением активности СОД. В эритроцитах нормализовались СЕГ, активность каталазы и содержание $СМ_{ОН}$, повышалась выше значений нормы активность СОД, корректировались, но не до значений нормы, остальные исследованные параметры.

У пациентов со II стадией ХИМ проведенное лечение, включавшее церетон и актовегин, в эритроцитах и плазме крови нормализовало активность каталазы и церулоплазмينا и корректировало в сторону уровня здоровых доноров остальные исследованные метаболические показатели, за исключением содержания неоптерина плазмы крови, который остался на уровне начала лечения. Применение цераксона и мексикора дало аналогичные результаты по направленности изменений, исключением стала нормализация СЕГ и активности СОД в эритроцитах.

Резюмируя полученные результаты, установлено, что у пациентов с I и II стадией ХИМ на момент поступления в клинику оказались измененными от значений здоровых доноров соответственно 84,4% и 88,9% исследованных параметров иммунометаболического статуса (таблица 2).

Использование в лечении ХИМ I стадии церетона и актовегина или цераксона и мексикора нормализует или повышает от параметров начала фармакотерапии соответственно 15,8% и

31,6% лабораторных параметров, корректирует 50,0 и 41,1% и оставляет без изменения 34,2% и 26,3%.

Применение при II стадии ХИМ церетона и актовегина или цераксона и мексикора оставляет без изменения соответственно 25,0% и 17,5% показателей, корректирует измененных на начало лечения 67,5% и 65,0%, нормализует или повышает от параметров начала фармакотерапии 7,5% и 17,5%.

Таким образом, проведенное лечение, включающее различные сочетания ноотропных и антиоксидантных (антигипоксантных) препаратов, подтвердило данные, полученные ранее у пациентов со II стадией ХИМ (Воронина Е.Ю. и др., 2014; Конопля А.И. и др., 2015), не нормализует значительную часть измененных параметров иммунного и метаболического статуса, особенно иммунного, на обеих стадиях заболевания, при этом выявлена большая эффективность сочетания цераксона и мексикора.

Полученные результаты обуславливают необходимость совместного применения иммуномодуляторов в комплексной фармакотерапии ХИМ с наиболее эффективными сочетаниями препаратов антиоксидантного, ноотропного, метаболического действия, применяющихся для лечения цереброваскулярной патологии, причем перспективным и в этом отношении являются те из них, которые изменяют соотношение про- и противовоспалительных цитокинов (Шатохин М.Н., 2012; Щекина Е.Г. и др., 2013; Супрун Э.В. и др., 2014; Конопля А.И. и др., 2015).

Использование иммуномодуляторов полиоксидония и глутоксима в коррекции иммунометаболических и нейропсихических параметров при хронической ишемии мозга I стадии на фоне гипертонической болезни. При ХИМ I стадии до начала лечения на системном уровне (плазма циркулирующей крови) установлено повышение концентрации про- (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 и IL-18) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10 и IL-1RA). Содержание IFN γ , IL-2 и ростового фактора G-CSF оказалось также выше параметров здоровых доноров. После использования в лечении цераксона и мексикора концентрация IL-1 β и IL-1RA нормализовалась, IL-10 повышался в еще большей степени, уровни IFN γ , IL-2, G-CSF и IL-4 не изменялись, содержание остальных исследованных цитокинов сдвигалось в сторону параметров здоровых доноров. У пациентов, получавших к цераксону и мексикору дополнительно глутоксим, по сравнению с предыдущей группой пациентов, нормализовалась концентрация IL-17, в еще большей степени корректировалось в сторону здоровых доноров, но не до параметров нормы, содержание TNF α , IL-6, IL-8, IL-18 и IL-2. Уровни противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10 и IL-1RA), IL-1 β , IFN γ , G-CSF при этом остались без изменения (таблица 2).

**Таблица 2 – Цитокиновый спектр плазмы крови при хронической ишемии мозга I стадии после применения
глутоксима и полиоксидония**

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1					
			Цераксон + мексикор (n=12)		Цераксон + мексикор + глутоксим (n=14)		Цераксон + мексикор + полиоксидоний (n=14)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
IL-1RA	пкг/мл	137,7 [132,3; 139,6]	148,4 ^{*1} [145,6; 151,2]	133,9 ^{*2} [130,1; 136,4]	147,9 ^{*1} [145,6; 151,2]	139,2 ^{*4} [136,2; 145,2]	148,6 ^{*1} [145,2; 152,2]	149,2 ^{*1,6} [147,6; 152,9]
IL-6	пкг/мл	2,4 [2,1; 2,8]	13,1 ^{*1} [12,2; 14,6]	8,6 ^{*1,2} [7,5; 9,8]	13,2 ^{*1} [12,1; 14,2]	4,3 ^{*1,4} [3,8; 4,7]	13,0 ^{*1} [12,1; 14,1]	2,9 ^{*6} [2,7; 3,1]
IL-17	пкг/мл	8,7 [8,4; 8,9]	10,2 ^{*1} [9,8; 11,5]	9,5 ^{*1,2} [9,2; 9,8]	10,1 ^{*1} [9,8; 11,6]	8,8 ^{*4} [8,5; 9,0]	10,5 ^{*1} [9,9; 11,1]	9,0 ^{*6} [8,7; 9,5]
IL-10	пкг/мл	2,7 [2,5; 2,9]	3,6 ^{*1} [3,4; 4,0]	8,4 ^{*1,2} [8,0; 8,9]	3,8 ^{*1} [3,4; 4,1]	8,9 ^{*1,4} [8,7; 9,2]	3,6 ^{*1} [3,5; 4,2]	8,6 ^{*1,6} [8,4; 8,9]
IL-4	пкг/мл	0,4 [0,36; 0,44]	3,4 ^{*1} [2,9; 3,7]	3,2 ^{*1} [2,8; 3,6]	3,3 ^{*1} [2,9; 3,8]	3,8 ^{*1} [3,5; 4,1]	3,2 ^{*1} [2,8; 3,5]	4,7 ^{*1,6} [4,5; 5,1]
IL-18	пкг/мл	47,6 [45,1; 49,3]	122,5 ^{*1} [118,5; 139,7]	94,2 ^{*1,2} [89,9; 99,5]	122,6 ^{*1} [118,5; 139,6]	55,5 ^{*1,4} [53,3; 57,4]	122,1 ^{*1} [118,0; 139,6]	60,3 ^{*1,6} [56,6; 63,8]
IL-8	пкг/мл	1,8 [1,7; 1,9]	10,9 ^{*1} [9,2; 12,1]	6,2 ^{*1,2} [5,8; 6,6]	10,5 ^{*1} [9,2; 12,0]	3,9 ^{*1,4} [3,8; 4,1]	10,4 ^{*1} [9,4; 12,2]	2,0 ^{*6} [1,95; 2,1]
IFN γ	пкг/мл	15,6 [15,2; 15,9]	22,1 ^{*1} [21,5; 23,6]	22,2 ^{*1} [21,0; 23,6]	22,5 ^{*1} [21,5; 23,7]	18,3 ^{*1} [17,8; 19,6]	22,1 ^{*1} [21,2; 23,5]	22,7 ^{*1} [21,1; 24,8]
IL-1 β	пкг/мл	5,3 [5,1; 5,6]	11,6 ^{*1} [10,5; 12,6]	5,4 ^{*2} [5,2; 5,6]	11,4 ^{*1} [10,5; 12,0]	5,7 ^{*4} [5,4; 6,0]	11,6 ^{*1} [10,5; 12,7]	5,2 ^{*6} [4,9; 5,4]
IL-2	пкг/мл	0,14 [0,11; 0,16]	6,2 ^{*1} [5,9; 7,0]	5,9 ^{*1} [4,9; 6,9]	6,4 ^{*1} [5,0; 7,1]	3,2 ^{*1,4} [2,8; 3,6]	6,3 ^{*1} [5,8; 7,1]	2,4 ^{*1,6} [2,0; 2,6]
TNF α	пкг/мл	2,9 [2,8; 3,0]	13,4 ^{*1} [12,4; 13,5]	8,1 ^{*1,2} [3,5; 8,6]	13,5 ^{*1} [12,2; 13,5]	4,1 ^{*1,4} [3,8; 4,4]	13,3 ^{*1} [12,1; 13,4]	3,0 ^{*2,6} [2,9; 3,2]
G-CSF	пкг/мл	12,3 [11,8; 13,0]	20,4 ^{*1} [19,4; 22,4]	18,3 ^{*1} [16,5; 19,8]	20,1 ^{*1} [19,1; 22,4]	16,8 ^{*1} [15,6; 17,8]	20,2 ^{*1} [19,1; 22,2]	14,0 ^{*1,6} [13,0; 15,8]

Применение полиоксидония, по сравнению с использованием цераксона и мексикора, нормализовало концентрацию TNF α и IL-17, корригировало, но не до параметров нормы, уровни IL-6, IL-8, IL-18, IL-2 и G-CSF и в еще большей степени повышало содержание IL-4 и IL-1RA. Содержание IL-10 и IFN γ при этом осталось без изменения. Следует отметить большую эффективность применения полиоксидония, чем глутоксима, так как дополнительно нормализовалась концентрация TNF α , в большей степени корригировались уровни IL-6, IL-8, IL-2 и G-CSF, повышалось содержание IL-4 и IL-1RA (таблица 2).

У больных с I стадией ХИМ перед началом лечения в плазме крови выявлено снижение содержания C₃ и C₅-компонентов комплемента, C₁-ингибитора, повышение концентрации компонентов C_{3a} и C_{5a}, при этом уровни C₄ и ингибитора фактора Н остались в пределах нормы. После лечения, включающего цераксон и мексикор, у пациентов нормализовалась концентрация компонентов комплемента C₃ и C_{3a} и в сторону значения здоровых доноров корригировались уровни C₅ и C_{5a}. Использование глутоксима дополнительно нормализовало содержание C₅-компонента комплемента и C₁-ингибитора. По сравнению с глутоксимом, полиоксидоний дополнительно нормализовал концентрацию C_{5a}-компонента комплемента.

При ХИМ I стадии выявлено отсутствие изменений, по сравнению со здоровыми донорами, показателей активности и интенсивности фагоцитоза (ФИ, ФЧ и ИАФ), увеличение НСТ-сп. со снижением ИСН. Применение цераксона и мексикора не изменило значения показателей ФМА полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови. Применение глутоксима, по сравнению с его отсутствием в лечении, корригирует, но не до значений здоровых доноров, НСТ-сп., а использование полиоксидония дополнительно нормализует ИСН. У больных ХИМ I стадии при поступлении в клинику установлена активация процессов ПОЛ на системном уровне (повышение концентрации МДА и АГП в плазме крови), снижение факторов антиоксидантной защиты (ОАА, активности СОД и каталазы). В плазме крови также установлено повышение уровня СМ_{ОН}, неоптерина, СРБ, снижение ЭТ-1 и ЭП. После включения в комплексную фармакотерапию цераксона и мексикора нормализовалась активность каталазы, повышался выше нормы уровень ЦП, в сторону уровня здоровых доноров сдвигались ОАА, концентрация продуктов ПОЛ, СМ_{ОН}, СРБ, ЭТ-1 и ЭП. Активность СОД и концентрация неоптерина остались на уровне начала лечения.

Дополнительное применение глутоксима, по сравнению с цераксоном и мексикором, нормализует концентрацию СМ_{ОН} и СРБ и достоверно приближает к значениям доноров, но не до их уровня, ОАА, содержание АГП, ЭТ-1, ЭП и активность СОД. Включение полиоксидония, по сравнению с глутоксимом, дополнительно нормализует ОАА, концентрацию ЭТ-1 и ЭП, еще в большей степени корригирует содержание продуктов ПОЛ и неоптерина.

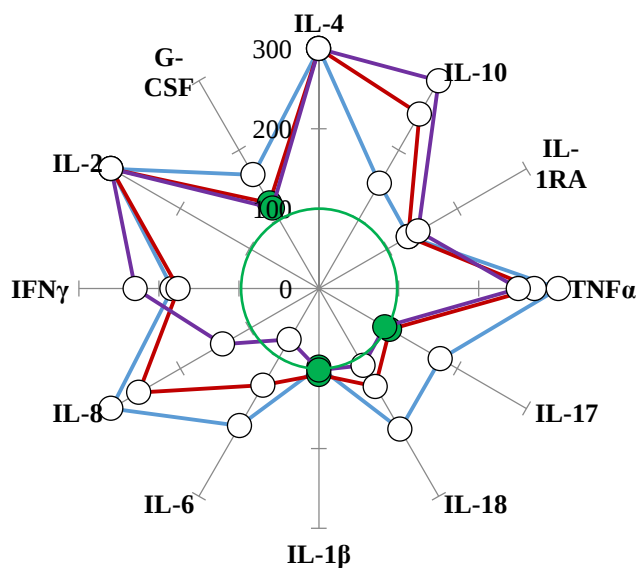
При изучении эритроцитарных метаболических показателей у больных ХИМ I стадии до начала лечения установлены активация процессов пероксидации (повышение концентрации МДА и АГП), снижение параметров антиоксидантной защиты (ОАА, активности СОД и каталазы), повышение уровня $СМ_{ON}$ и снижение сорбционной способности мембраны эритроцитов (снижение СЕГ и ССЭ). Проведенное лечение с включением цераксона и мексикора нормализовало СЕГ, активность каталазы и уровень $СМ_{ON}$, в сторону уровня здоровых доноров сдвигалась ОАА, ССЭ и концентрация продуктов ПОЛ, выше контроля повышалась активность СОД.

Использование глутоксима, по сравнению с цераксоном и мексикором, нормализует ОАА, корректирует, приближая к значениям здоровых доноров, концентрацию продуктов ПОЛ. Включение в фармакологическую терапию полиоксидония, по сравнению с глутоксимом, дополнительно нормализовало уровень МДА и ССЭ и повышало активность СОД.

Полученные результаты указывают, что у пациентов с ХИМ I стадии на фоне гипертонической болезни выявлены значительные клинические, иммунные и метаболические нарушения, а проведенное лечение с применением различных сочетаний ноотропных, антиоксидантных и иммуномодулирующих препаратов не нормализует часть исследованных измененных показателей, при этом лучшим корректирующим эффектом обладает фармакотерапия с включением полиоксидония.

Полиоксидоний и глутоксим в коррекции иммунных, метаболических и нейропсихических показателей при хронической ишемии мозга II стадии на фоне гипертонической болезни. У пациентов со II стадией ХИМ до лечения в плазме крови выявлено повышение уровней всех исследованных цитокинов: провоспалительных ($TNF\alpha$, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 и IL-18), противовоспалительных (IL-4, IL-10 и IL-1RA), $IFN\gamma$, IL-2 и G-CSF (рисунок 4).

Проведенное лечение, включавшее цераксон и мексикор, нормализовало концентрацию IL-1 β , снижало, но не до значений здоровых доноров, содержание других провоспалительных цитокинов и G-CSF, еще в большей степени повышало концентрацию $IFN\gamma$ и противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-1RA), не влияя на повышенный уровень IL-10, IL-2. Включение в комплексную фармакотерапию глутоксима, по сравнению с предыдущей группой пациентов, нормализовало содержание IL-17 и G-CSF, сдвигало в сторону, но не до значений показателей здоровых доноров, концентрацию $TNF\alpha$, IL-6, IL-8, IL-18, в еще большей степени повышало уровень IL-10, не влияя на концентрацию остальных исследованных цитокинов. У больных, получавших полиоксидоний, по сравнению с глутоксимом, дополнительно еще в большей мере повышалось содержание противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-1RA и корректировалась в сторону нормы концентрация IL-6, IL-8, IL-18 и IL-2 (рисунок 4).



- Примечания:** 1. — показатели у здоровых доноров (1 группа);
 2. — показатели у больных ХИМ II стадии + цераксон + мексикор (2 группа);
 3. — показатели у больных ХИМ II стадии + цераксон + мексикор + глутоксим (3 группа);
 4. — показатели у больных ХИМ II стадии + цераксон + мексикор + полиоксидоний (4 группа);
 5. ○ – $p < 0,05$ между показателями по отношению к 1 группе;
 6. ● – $p > 0,05$ между показателями по отношению к 1 группе.

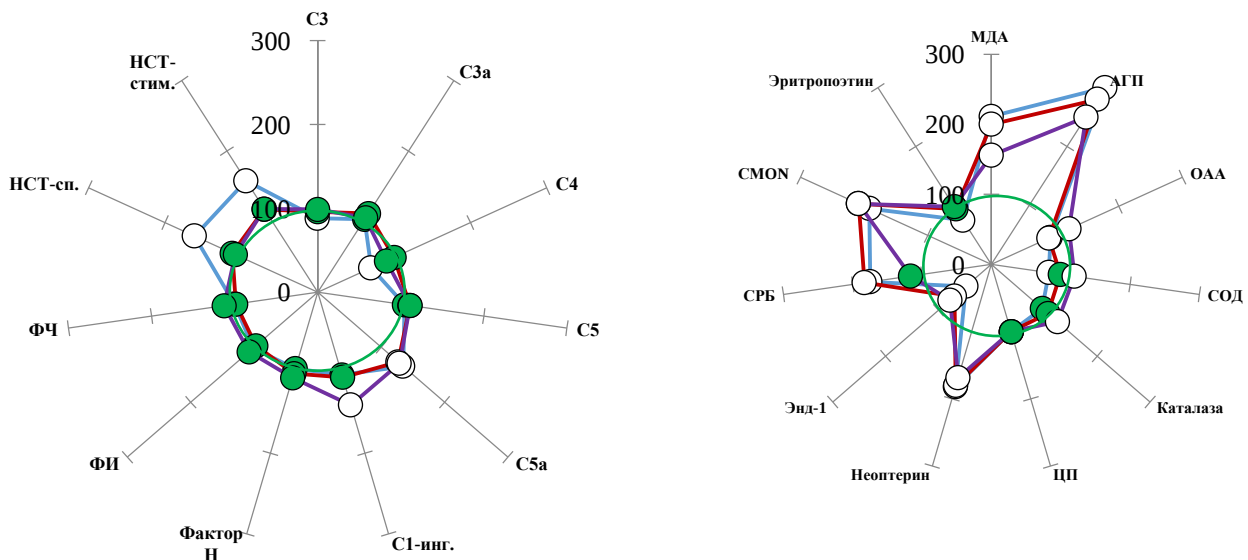
Рисунок 4 – Цитокины плазмы крови при хронической ишемии головного мозга II стадии на фоне гипертонической болезни

У больных со II стадией ХИМ перед началом лечения в плазме крови выявлено снижение содержания C_3 и C_5 -компонентов и ингибиторов системы комплемента (C_1 -ингибитор и фактор Н), повышение компонентов C_{3a} и C_{5a} , а уровень C_4 остался в пределах нормы. После включения в фармакотерапевтическое лечение цераксона и мексикора нормализовалась концентрация C_{3a} -компонента комплемента и ингибитора фактора Н, в сторону значений здоровых доноров корригировались уровни C_3 , C_5 и C_{5a} -компонентов комплемента. Включение в схему фармакотерапии иммуномодулятора глутоксима дополнительно, по сравнению с цераксоном и мексикором, нормализовало в плазме крови пациентов содержание C_3 и C_5 -компонентов комплемента и C_1 -ингибитора. Применение полиоксидония, по сравнению с глутоксимом, дополнительно повышало концентрацию ингибиторов системы комплемента (C_1 -ингибитор и фактор Н) (рисунок 5).

Исследования ФМА нейтрофилов периферической крови показали отсутствие изменений, по сравнению со здоровыми донорами, показателей активности и интенсивности фагоцитоза (ФИ, ФЧ и ИАФ) и повышение исследованных параметров активности кислородзависимых

систем полиморфноядерных лейкоцитов (НСТ-сп., НСТ-ст., ФРН), за исключением ИСН. После применения в лечении цераксона и мексикора показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов не изменились. Включение в схему фармакотерапии иммуномодуляторов глутоксима или полиоксидония нормализует НСТ-сп. и снижает в сторону, но не до уровня показателей здоровых доноров, НСТ-ст. и ФРН, не влияя на ИСН (рисунок 5).

У больных ХИМ II стадии при поступлении в клинику установлены активация процессов ПОЛ на системном уровне (повышение в плазме крови концентрации МДА и АГП), снижение показателей антиоксидантной защиты (ОАА, активности СОД, каталазы и содержания ЦП), повышение уровня $СМ_{ON}$, неоптерина, СРБ, снижение ЭТ-1 и ЭП. После лечения, включающего цераксон и мексикор, нормализовались активность каталазы и уровень ЦП, в сторону уровня здоровых доноров сдвигались ОАА, концентрация продуктов ПОЛ, $СМ_{ON}$, СРБ, ЭП, ЭТ-1 и активность СОД. Не изменялась концентрация неоптерина (рисунок 5).



- Примечания:** 1. — показатели у здоровых доноров (1 группа);
 2. — показатели у больных ХИМ II стадии + цераксон + мексикор (2 группа);
 3. — показатели у больных ХИМ II стадии + цераксон + мексикор + глутоксим (3 группа);
 4. — показатели у больных ХИМ II стадии + цераксон + мексикор + полиоксидоний (4 группа);
 5. ○ — $p < 0,05$ между показателями по отношению к 1 группе;
 6. ● — $p > 0,05$ между показателями по отношению к 1 группе.

Рисунок 5 – Иммунные и метаболические параметры при хронической ишемии мозга II стадии после лечения глутоксимом и полиоксидонием

Применение глутоксима, по сравнению с предыдущей группой пациентов, нормализовало активность СОД и уровень ЭП, а концентрацию ЭТ-1 корригировало в сторону здоровых до-

норов. Включение полиоксидония, по сравнению с глутоксимом, дополнительно корректирует в сторону здоровых доноров концентрацию продуктов ПОЛ, неоптерина, ЭТ-1 и СРБ, в еще большей степени повышает показатели антиоксидантной защиты (ОАА, активность СОД и каталазы) (рисунок 5).

При исследовании метаболизма в эритроцитах изначально выявлены активация ПОЛ (повышение концентрации МДА и АГП), снижение факторов антиоксидантной защиты (ОАА, активности СОД и каталазы), повышение уровня $СМ_{ON}$ и снижение сорбционной способности мембраны эритроцитов (снижение СЕГ и ССЭ). Проведенное лечение с включением цераксона и мексикора нормализовало СЕГ, активность СОД и каталазы, в сторону уровня здоровых доноров сдвигались ОАА, ССЭ, концентрация продуктов ПОЛ и $СМ_{ON}$. Использование глутокси-ма, по сравнению с цераксоном и мексикором, нормализовало ОАА и корректировало в сторону показателей здоровых доноров содержание АГП и $СМ_{ON}$. Включение в фармакологическую терапию полиоксидония, по сравнению с глутоксимом, дополнительно нормализовало ССЭ, корректировало в сторону доноров уровень МДА и выше значений нормы повышало активность СОД и каталазы (рисунок 5).

Применение в фармакотерапии больных ХИМ II стадии цераксона и мексикора корректировало, но существенно не до уровня здоровых доноров, все показатели выраженности субъективных нарушений и неврологических симптомов (соответственно до $1,7 \pm 0,1$ и $1,65 \pm 0,12$), не влияя на баллы выраженности когнитивных нарушений.

Дополнение цераксона и мексикора глутоксимом статистически значимо приблизило к значениям здоровых доноров баллы, характеризующие субъективные нарушения ($1,21 \pm 0,09$), неврологические симптомы ($1,4 \pm 0,04$) и когнитивные нарушения по шкале GDR ($1,61 \pm 0,13$) и Монреальской шкале ($24,31 \pm 0,71$).

Более положительная клиническая динамика отмечается на фоне совместного применения цераксона, мексикора и полиоксидония, так как при ХИМ II стадии на фоне применения данной схемы лечения наблюдалась более выраженная коррекция в сторону показателей здоровых доноров суммы баллов субъективных нарушений, неврологических симптомов и когнитивных нарушений по шкале GDR (соответственно до $0,86 \pm 0,09$; $1,18 \pm 0,08$ и $1,38 \pm 0,49$).

Корреляционный анализ между лабораторными иммунометаболическими и нейропсихическими параметрами при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни после лечения. Проведено определение взаимосвязей между неврологическими и когнитивными нарушениями с лабораторными показателями иммунного и оксидантного статуса у пациентов с хронической ишемией головного мозга I-II стадии на фоне лечения.

Для выявления независимых факторов в поддержании иммунного и оксидантного гомеостаза в исследуемых группах больных ХИМ нами был проведен факторный анализ.

При ХИМ I и II стадии имеет место наличие примерно одинаковых по значимости факторов у каждой из групп пациентов. У пациентов с I стадией наиболее значимыми являются на системном уровне – TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, МДА, АГП, эндотелин-1, СРБ, CM_{NO}, эритропоэтин, а внутри эритроцитов – МДА, АГП, СОД, каталаза, CM_{NO}, СЕГ и ССЭ.

У больных со II стадией заболевания по данным факторного анализа наиболее значимыми являются следующие показатели в крови – TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, IL-10, ФЧ, АГП, СОД, эндотелин-1, СРБ, эритропоэтин, внутри эритроцитов – МДА, АГП, СОД, СЕГ и ССЭ.

Определенным доказательством интегративных процессов между слагаемыми лабораторного статуса является наличие достоверных корреляционных связей между ними [Земсков А.М. и др., 2011; 3013, 2015; 2016; Гаврилюк В.П., 2013]. После проведенного корреляционного анализа между составляющими иммунного и метаболического статуса у пациентов с ХИМ I и II стадии на фоне проведенного лечения нами анализировались виды связей: внутрисистемные и межсистемные.

В контрольной группе документировано наличие 73 достоверных корреляционных связей, 32 из которых – внутрисистемные, а 41 – межсистемная. У больных ХИМ I таких связей 53 (23 и 30 соответственно). В группе больных ХИМ I стадии, получавших церетон и актовегин, таких связей 54 (22 и 32 соответственно), у пациентов после применения цераксона и мексикора таких связей становится 59 (25 и 34 соответственно), у больных, получавших цераксон, мексикор и глутоксим – 70 (28 и 42 соответственно), а у пациентов, которым назначались цераксон, мексикор и полиоксидоний, наблюдалось максимальное количество таких взаимосвязей – 76 (31 и 45 соответственно) (таблица 3).

Таблица 3 – Интегративные связи между составляющими показателями иммунного и метаболического статуса при хронической ишемии мозга I и II стадии.

Группы	Корреляционные связи					
	внутрисистемные		межсистемные		Σ	
	ХИМ-1	ХИМ-2	ХИМ-1	ХИМ-2	ХИМ-1	ХИМ-2
Здоровые доноры	32		41		73	
До лечения	23	18	30	23	53	41
Церетон и актовегин	22	20	32	26	54	46
Цераксон и мексикор	25	25	34	29	59	54
Цераксон, мексикор и глутоксим	28	25	42	34	70	59
Цераксон, мексикор и полиоксидоний	31	28	45	38	76	66

У больных ХИМ II стадии была установлена 41 взаимосвязь (18 – внутрисистемные, а 23 – межсистемные). В группе больных ХИМ II стадии, получавших церетон и актовегин, таких

связей 46 (20 и 26 соответственно), у пациентов после применения цераксона и мексикора связей становится 54 (25 и 29 соответственно), а у больных, получавших цераксон, мексикор и глутоксим, – 59 (25 и 34 соответственно), при применении цераксона, мексикора и полиоксидония наблюдалось максимальное количество взаимосвязей – 66 (28 и 38 соответственно) (таблица 3).

Использование кластерного анализа позволило выявить сгруппированность ряда показателей иммунного статуса и метаболического звена у больных ХИМ I и II стадии. Так, у пациентов первой и второй групп имеет место наличие 4 сгруппированных кластеров показателей, при этом по представленным показателям внутри каждого из кластеров в группах с ХИМ I и ХИМ II имеют место некоторые существенные различия. Данные дендрограммы наглядно свидетельствуют о выраженной дезадаптации механизмов поддержания иммунного и метаболического гомеостаза в условиях ранней и более поздней стадии заболевания.

Проводя сравнительную оценку результатов корреляционного, факторного и кластерного анализов оценки показателей иммунного и метаболического статуса у пациентов с ХИМ I стадии можно выявить наиболее значимые показатели иммунометаболического статуса, необходимые для определения в клинике с целью объективной оценки выраженности иммунных и метаболических нарушений: $\text{TNF}\alpha$, IL-8, IL-10, CM_{NO} и СЕГ. У больных ХИМ II стадии для определения в клинике с целью объективной оценки выраженности иммунных и метаболических нарушений возможно рекомендовать следующие параметры: $\text{TNF}\alpha$, IL-8, IL-17, IL-10, ФЧ и СЕГ.

Сравнительная эффективность способов коррекции иммунных, метаболических и нейропсихических показателей при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни. При количественном сопоставлении числа нарушенных иммунометаболических параметров выявлено, что при ХИМ I стадии до начала лечения были измененными от значений нормы 84,4% исследованных показателей, при этом II и III степень нарушений, требующих коррекции, оказалась у 57,8% параметров. После применения церетона и актовегина измененными оказались 71,1% лабораторных параметров, в том числе со II и III степенью нарушений 40,0%. После использования цераксона и мексикора нарушенными осталось 60,0% показателей (со II и III степенью 40,0%). После включения глутоксима в схему цераксон + мексикор остались нарушенными от значений здоровых доноров 44,4% показателей (со II и III степенью 28,9%). Большую эффективность показало сочетание цераксона, мексикора и полиоксидония, так как измененными оказались 24,4% показателей, а II и III степень нарушений имели 15,6% параметров (таблица 4).

Результаты оценки собственных корригирующих эффектов различных сочетаний цераксона, мексикора, глутоксима и полиоксидония при ХИМ I стадии представлены в таблице 5.

Таблица 4 – Сравнительная иммунометаболическая эффективность различных схем фармакологической терапии при хронической ишемии мозга I стадии

Условия исследования	Измененные от значений здоровых до- норов показатели		Измененные показатели по степени расстройств					
			I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лечения	38	84,4	12	26,7	10	22,2	16	35,6
Церетон и актовегин	32	71,1	14	31,1	5	11,1	13	28,9
Цераксон и мексикор	27	60,0	9	20,0	7	15,6	11	24,4
Цераксон, мексикор и глутоксим	20	44,4	7	15,6	7	15,6	6	13,3
Цераксон, мексикор и полиоксидоний	11	24,4	4	8,9	4	8,9	3	6,7

Таблица 5 – Собственные корригирующие эффекты различных сочетаний цераксона, мексикора, глутоксима и полиоксидония при хронической ишемии мозга I и II стадии

Схемы фармакологической коррекции	Сумма показателей кор- рекции
ХИМ-1	
Цераксон и мексикор	0
Цераксон, мексикор и глутоксим	28
Цераксон, мексикор и полиоксидоний	61
ХИМ-2	
Цераксон и мексикор	8
Цераксон, мексикор и глутоксим	42
Цераксон, мексикор и полиоксидоний	34

За базисную фармакотерапию при этом принято наименее эффективное сочетание церетона и актовегина. При этом по иммунологической и метаболической эффективности при ХИМ I стадии сочетание цераксона и мексикора не отличалось от церетона и актовегина, а схема цераксон, мексикор и полиоксидоний (61 балл) оказалась более предпочтительна, чем цераксон, мексикор и глутоксим (28 баллов).

По лабораторной эффективности при ХИМ II стадии сочетание цераксона и мексикора оказалось несколько эффективнее церетона и актовегина, а схема цераксон, мексикор и глутоксим (42 балла) оказалась почти равна сочетанию цераксон, мексикор и полиоксидоний (34 балла) (таблица 5).

При количественном сопоставлении числа нарушенных исследованных иммунологических и метаболических параметров в сумме выявлено, что при ХИМ II стадии до начала лечения были измененными от значений нормы 88,9% исследованных показателей, при этом II и III степени нарушений, требующих коррекции, оказались у 68,8% параметров. После лечения с включением церетона и актовегина измененными оказалось 82,2% лабораторных параметров,

со II и III степенью нарушений в сумме 57,7%. После применения цераксона и мексикора нарушенными остались 73,3% показателей (со II и III степенью 53,3%). После включения глутокси-ма в схему цераксона и мексикора остались нарушенными от значений здоровых доноров 53,3% показателей (со II и III степенью 33,3%). После фармакотерапии с включением цераксона, мексикора и полиоксидония измененными остались 64,4% показателей, а II и III степень нарушений имели 37,8% параметров.

При использовании в терапии сочетания церетона и актовегина или цераксона и мексикора общий балл степени выраженности субъективных нарушений, неврологических симптомов и когнитивных нарушений у пациентов с ХИМ I стадии статистически оказался одинаковым.

Персонализированная фармакологическая коррекция иммунных, метаболических и нейропсихических параметров при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни. В настоящее время персонализированная, или прецизионная, медицина – это новая доктрина современного здравоохранения, в основе которой лежит использование новых методов молекулярного анализа (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, микробиомика) для улучшения оценки предрасположенности (прогнозирование) к болезням и их «управления» (профилактика и лечение). Персонализированная медицина учитывает генетическую программу отдельного человека, клинические, демографические, лабораторные, инструментальные предикторы ответа на проводимую терапию и риски возможных осложнений, включает анализ метаболизма лекарственного препарата, иммунный ответ, существенно влияющие на специфику ответа организма в целом на тот или иной препарат, а также мониторинг лечения посредством биомаркеров. Это позволяет сделать медикаментозное лечение максимально эффективным и безопасным для конкретного пациента. Таким образом, персонализированная медицина может рассматриваться как инновационный и наукоемкий инструмент модернизации системы здравоохранения и улучшения качества жизни пациентов.

С целью персонификации представленных фармакологических схем лечения пациентов с ХИМ нами каждая из групп пациентов была разделена дополнительно на 2 подгруппы в зависимости от лабораторной и клинической корригирующей эффективности: максимальная и минимальная.

С целью получения достоверных различий нами были объединены группы пациентов, получавших церетон и актовегин, с пациентами, получавшими цераксон и мексикор, и пациентов, которым назначался цераксон, мексикор и глутоксим, с больными, получавшими цераксон, мексикор и полиоксидоний.

Нами сравнивались показатели иммунного и метаболического статуса до лечения у пациентов с ХИМ с максимальной и минимальной клинико-лабораторной эффективностью.

Установлено, что у пациентов с ХИМ I, получавших церетон и актовегин или цераксон и мексикор, имеющих максимальный клинико-лабораторный эффект от проведенной фармакотерапии, из 27 показателей иммунного статуса до лечения только один показатель отличался от группы пациентов с минимальным клинико-лабораторным эффектом (IL-8); из 11 показателей метаболического статуса отличный показатель был так же один (G-CSF).

У больных ХИМ I, получавших цераксон, мексикор и глутоксим или цераксон, мексикор и полиоксидоний, с максимальным клинико-лабораторным эффектом от проведенной фармакотерапии, из 27 показателей иммунного статуса до лечения один показатель отличался от группы пациентов с минимальным клинико-лабораторным эффектом (IL-10); из 11 показателей метаболического статуса отличных показателей было 2 (СМ_{NO} и АГП); из 8 показателей метаболического статуса эритроцитов отличным показателем был только один (СЕГ).

У пациентов с ХИМ II, получавших церетон и актовегин или цераксон и мексикор, имеющих максимальный клинико-лабораторный эффект от проведенной фармакотерапии, показателей, до лечения отличных от группы пациентов с минимальным клинико-лабораторным эффектом, не было.

У больных ХИМ II, получавших цераксон, мексикор и глутоксим или цераксон, мексикор и полиоксидоний, с максимальным клинико-лабораторным эффектом от проведенной фармакотерапии, из 27 показателей иммунного статуса до лечения 2 показателя отличались от группы пациентов с минимальным клинико-лабораторным эффектом (TNF α и IL-10); из 11 показателей метаболического статуса отличным был один показатель (АГП); из показателей метаболического статуса эритроцитов отличными были 2 показателя (СЕГ и АГП).

Обращает на себя внимание следующий факт, что по результатам корреляционного, кластерного и факторного анализов наибольшую информативность в коррекционной эффективности клинических и лабораторных показателей при хронической ишемии мозга I стадии имеет определение в плазме крови концентрации цитокинов TNF α , IL-8, IL-10, стабильных метаболитов оксида азота и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов, а при II стадии заболевания – уровень в плазме крови TNF α , IL-8, IL-17, IL-10, фагоцитарного числа нейтрофилов и сорбционной емкости гликокаликса, поэтому нами для более детального анализа были выбраны именно данные показатели.

Так, у пациентов с ХИМ I, получавших церетон и актовегин или цераксон и мексикор, с минимальной эффективностью от проводимого лечения определяется достоверно более высокая концентрация в плазме крови IL-8, чем у пациентов с максимальной клинико-лабораторной эффективностью проведенного лечения.

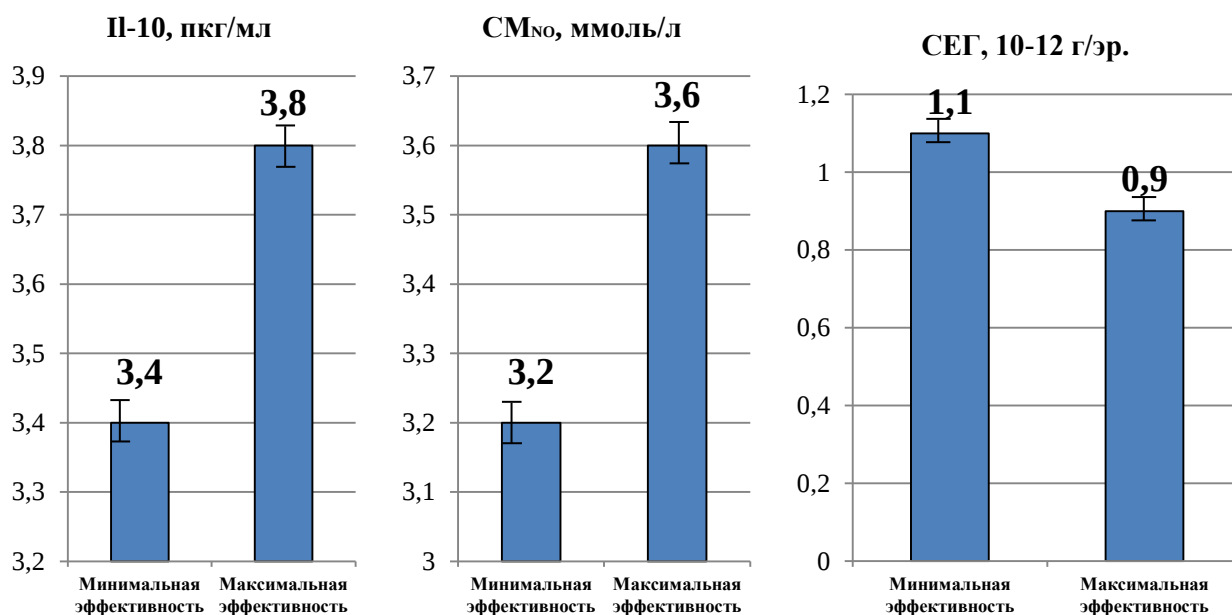
Тогда как у пациентов с ХИМ I, получавших цераксон, мексикор и глутоксим или цераксон, мексикор и полиоксидоний, с минимальной эффективностью от проводимого лечения

определяется достоверно более низкая концентрация в плазме крови IL-10, CM_{NO} и более высокие значения СЕГ, чем у пациентов с максимальной клинико-лабораторной эффективностью проведенного лечения (рисунок 6).

У больных ХИМ II, получавших цераксон, мексикор и глутоксим или цераксон, мексикор и полиоксидоний, с минимальной эффективностью от проводимого лечения определяются достоверно более низкая концентрация в плазме крови $TNF\alpha$, IL-10 и более высокие значения СЕГ, чем у пациентов с максимальной клинико-лабораторной эффективностью проведенного лечения (рисунок 7).

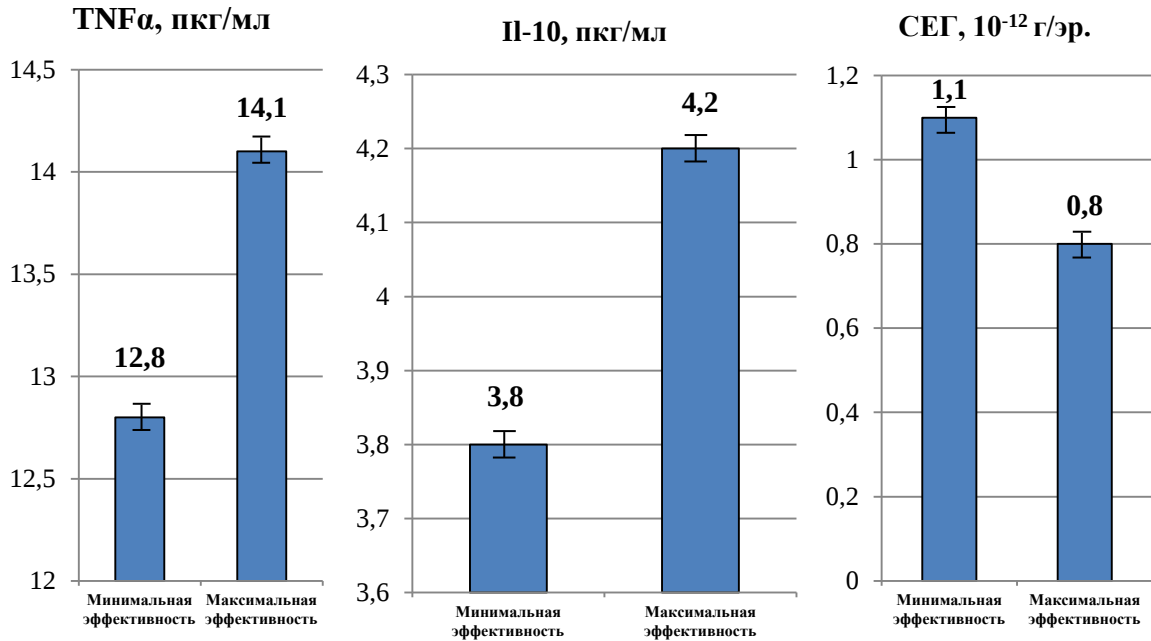
Таким образом, можно констатировать, что пациентам с ХИМ I с высокими значениями концентрации IL-8, IL-10, CM_{NO} и низким показателем СЕГ, прием церетона и актовегина или цераксона и мексикора будет недостаточен для эффективной коррекции иммунометаболических нарушений, что требует дополнительного назначения иммуномодулятора к схеме фармакотерапии.

Пациентам с ХИМ II, имеющим более высокий уровень в плазме $TNF\alpha$, IL-10 и низкие значения СЕГ, необходимо назначение цераксона, мексикора и глутоксима или цераксона, мексикора и полиоксидония с целью получения максимального клинико-лабораторного положительного эффекта.



Примечание: $p < 0,05$.

Рисунок 6 – Отличия в показателях до лечения у пациентов с хронической ишемией мозга I стадии, получавших цераксон, мексикор и глутоксим или цераксон, мексикор и полиоксидоний, в зависимости от эффективности проводимой фармакотерапии.



Примечание: $p < 0,05$.

Рисунок 7 – Отличия в показателях до лечения у пациентов с хронической ишемией мозга II стадии, получавших цераксон, мексикор и глутоксим или цераксон, мексикор и полиоксидоний, в зависимости от эффективности проводимой фармакотерапии.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности и перспективности использования в лечении пациентов с ХИМ принципа персонализированной фармакотерапии.

Совместное применение цераксона мексикора и глутоксима, по сравнению с предыдущими группами исследования, приблизило к значениям здоровых доноров баллы, характеризующие субъективные и когнитивные нарушения по шкале GDR, нормализовало показатели когнитивных нарушений по Монреальской шкале, не влияя на показатели неврологической симптоматики. Более положительная клиническая динамика отмечается на фоне применения полиоксидония по сравнению с глутоксимом, а именно: наблюдалась нормализация баллов субъективных и когнитивных нарушений по шкале GDR, коррекция в сторону показателей здоровых доноров, но не до их уровня, баллов неврологических симптомов.

Применение в фармакотерапии больных ХИМ II стадии цераксона и мексикора, по сравнению с церетоном и актовегином, корректировало, но не до уровня здоровых доноров, показатели субъективных нарушений и неврологических симптомов, не влияя на выраженность когнитивных нарушений. Дополнение цераксона и мексикора глутоксимом статистически существенно приблизило к значениям здоровых доноров баллы, характеризующие субъективные нарушения, неврологические симптомы и когнитивные нарушения. Более положительная клиническая динамика отмечается на фоне совместного применения цераксона, мексикора и поли-

оксидония, так как у пациентов с ХИМ II стадии на фоне применения данной схемы лечения наблюдалась более выраженная коррекция в сторону показателей здоровых доноров суммы баллов субъективных нарушений, неврологических симптомов и когнитивных нарушений по шкале GDR.

Выраженные корригирующие эффекты глутоксима, вероятней всего, обеспечиваются его избирательным влиянием на функционально-метаболическую активность моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, NK-клеток, повышая или снижая их активность в зависимости от исходных значений. Кроме того, препарат оказывает выраженное противовоспалительное, антиоксидантное и регенеративное действие (Конопля А.А., 2010; Земсков А.М. и др., 2013, 2015; Конопля А.И. и др., 2015).

Эффекты полиоксидония в первую очередь лежат в плоскости его выраженного иммунокорригирующего воздействия на иммунокомпетентные клетки, повышая или снижая их активность в зависимости от исходных значений, снижая тем самым патохимические изменения в нейронах и микроглии. Кроме того, препарат оказывает выраженное противовоспалительное, антиоксидантное, мембраностабилизирующее и регенеративное действие (Караулов А.В. и др., 2008; Гаврилюк В.П. и др., 2011; Шпоть Е.В., Султанова Е.А., 2015; Кравцов А.Л. и др., 2016).

Полученные результаты свидетельствуют о возможности и перспективности использования в лечении пациентов с ХИМ принципа персонализированной фармакотерапии (Сычев Д.А. и др., 2017; Парфенов А.И. и др., 2018; Biobel B. et al., 2013).

ВЫВОДЫ

1. При хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени выявлены сходные на обеих стадиях заболевания изменения параметров системы цитокинов и комплемента, более выраженные при II стадии: повышение концентрации провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18), противовоспалительных (IL-4, IL-10, IL-1RA), IFN γ , IL-2 и G-CSF цитокинов, снижение содержания C₃ и C₅-компонентов комплемента, C₁-ингибитора, повышение компонентов C_{3a} и C_{5a}.

2. При хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени не изменены показатели активности и интенсивности фагоцитоза циркулирующих нейтрофилов, при II стадии заболевания повышена активность кислородзависимых систем полиморфноядерных лейкоцитов, что можно рассматривать как прогностический биомаркер дальнейшего развития иммунного воспаления.

3. У пациентов с хронической ишемией мозга, в большей мере на II стадии заболевания, выявлены изменения лабораторных параметров плазмы крови и эритроцитов, свидетельствующие

щие о наличии оксидантного стресса, эндотелиальной дисфункции, активации перекисного окисления липидов, нарушении белково-липидного спектра мембраны эритроцитов, ответственных за их стабилизацию, структурообразование, гибкость, формообразование и внутриклеточный метаболизм.

4. Проведенный курс фармакотерапии, включающий церетон и актовегин, у пациентов с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни II степени не корригировал до уровня здоровых доноров при I и II стадиях заболевания соответственно 84,2% и 92,5% изменений до лечения исследованных параметров иммунного статуса, а при использовании цераксона и мексикора соответственно 67,4% и 82,5%, что обуславливает необходимость использования в комплексной фармакотерапии заболевания уже на ранней стадии препаратов иммуномодулирующего действия.

5. По лабораторной иммунометаболической эффективности и изменениям показателей нейropsychического статуса при хронической ишемии мозга I стадии применение полиоксидония по сравнению с глутоксимом в сочетании с цераксоном и мексикором оказалось более предпочтительным, а при II стадии сочетание глутоксима с цераксоном и мексикором идентично схеме полиоксидоний, цераксон и мексикор.

6. Оценка взаимосвязей между изученными лабораторными показателями при хронической ишемии мозга показала их большее количество при II стадии, что свидетельствует о большей дезадаптации механизмов поддержания иммунного и метаболического гомеостаза у пациентов с данной стадией заболевания.

7. Наибольшую информативность в коррекционной эффективности иммунометаболических и нейropsychических показателей при хронической ишемии мозга I стадии на фоне гипертонической болезни имеет определение в плазме крови концентрации цитокинов TNF α , IL-8, IL-10, стабильных метаболитов оксида азота и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов, а при II стадии заболевания – уровни в плазме крови TNF α , IL-8, IL-17, IL-10, фагоцитарного числа нейтрофилов и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов.

8. У пациентов с хронической ишемией мозга I стадии на фоне гипертонической болезни высокая концентрация в плазме крови IL-8, IL-10, стабильных метаболитов оксида азота и низкое значение сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов свидетельствует о необходимости введения в фармакотерапию глутоксима или полиоксидония.

9. Пациентам с хронической ишемией мозга II стадии с высоким уровнем в плазме крови TNF α , IL-10 и низкими значениями сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов для получения максимального положительного фармакологического эффекта целесообразно назначение цераксона, мексикора и глутоксима или цераксона, мексикора и полиоксидония.

Практические рекомендации

1. Использовать в учебном процессе медицинских вузов знания об участии в патогенезе хронической ишемии мозга иммунных механизмов в зависимости от этиологии и стадии заболевания.

2. Рекомендовать использование в комплексной фармакотерапии хронической ишемии мозга I стадии на фоне гипертонической болезни II степени пациентам с высокими значениями концентрации в плазме крови IL-8, IL-10, стабильных метаболитов оксида азота и низкими значениями сорбционной емкости гликокаликса комбинации из цераксона (1000 мг внутривенно, струйно, через 24 часа, № 14), мексикора (200 мг, через 24 часа, внутривенно, струйно в течение 5 минут, № 14) и полиоксидония (6 мг, внутримышечно, № 8, первые 2 раза через 24 часа, затем через 48 часов).

3. Рекомендовать использование в комплексной фармакотерапии хронической ишемии мозга II стадии на фоне гипертонической болезни II степени пациентам, имеющим более высокие уровни в плазме крови TNF α , IL-10 и низкие значения сорбционной емкости гликокаликса, комбинацию из цераксона (1000 мг внутривенно, струйно, через 24 часа, № 14), мексикора (200 мг внутривенно, через 24 часа, струйно в течение 5 минут, № 14) и глутоксима (30 мг в виде 3% раствора 1 мл, внутримышечно, через 24 часа, № 14) или полиоксидония (6 мг, внутримышечно, № 8, первые 2 раза через 24 часа, затем через 48 часов).

4. Использовать в учебном процессе медицинских вузов знания о способах фармакореабилитации больных с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни различными сочетаниями препаратов с ноотропными, антиоксидантными эффектами и иммуномодулирующими свойствами в зависимости от стадии заболевания.

5. Для оценки эффективности лечения хронической ишемии мозга I стадии рекомендовать определение в крови содержания TNF α , IL-8, IL-10, стабильных метаболитов оксида азота, сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов, а при II стадии заболевания – уровней в крови TNF α , IL-8, IL-17, IL-10, фагоцитарного числа нейтрофилов и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов.

6. Для использования персонализированного подхода в назначении фармакотерапии пациентам с хронической ишемией мозга до начала лечения оценивать уровень плазменного IL-8, IL-10, стабильных метаболитов оксида азота и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов при I стадии заболевания, а при II стадии – содержание в плазме крови TNF α , IL-10 и сорбционную емкость гликокаликса эритроцитов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Изучить иммунные и метаболические нарушения у пациентов с III стадией хронической ишемии мозга на фоне гипертонической болезни.

2. Провести сравнительное изучение иммунных и метаболических нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга на фоне атеросклероза и других этиологических факторов.

3. Провести поиск эффективных средств фармакологической коррекции иммунометаболических нарушений в зависимости от других этиологических факторов на I – III стадиях хронической ишемии мозга.

4. Разработать практические рекомендации по персонализированной фармакологической коррекции лабораторных иммунных, метаболических параметров и нейропсихических показателей у пациентов с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни в зависимости от стадии заболевания.

5. Изучить изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов при хронической ишемии головного мозга на фоне атеросклероза и других этиологических факторов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Цитокиновый спектр у больных хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией) и коррекция его нарушений / Е. Ю. Воронина, В. Б. Ласков, **А. А. Шульгинова**, А. И. Конопля // **Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»**. – 2014. – № 1. – С. 52–58.

2. Иммунометаболические нарушения при хронической ишемии мозга / А. И. Конопля, **А. А. Шульгинова**, Е. Ю. Воронина, Е. В. Гаврилюк // **Ученые записки Орлов. гос. ун-та. Сер. Естеств., техн. и мед. науки**. – 2014. – № 7 (63). – С. 295.

3. Система комплемента и иммуноглобулины у больных дисциркуляторной энцефалопатией / **А. А. Шульгинова**, Е. Ю. Воронина, А. И. Конопля, А. Л. Локтионов // **Систем. анализ и управление в биомед. системах**. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 466–471.

4. Фармакокоррекция оксидантных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / **А. А. Шульгинова**, Е. Ю. Воронина, В. Б. Ласков, А. И. Конопля // **Аллергология и иммунология**. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 140.

5. Коррекция нарушений цитокинового спектра у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне гипертонической болезни / Е. Ю. Воронина, **А. А. Шульгинова**, В. Б. Ласков, А. И. Конопля, Е. В. Гаврилюк // **Аллергология и иммунология**. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 140.

6. **Шульгинова, А. А.** Метаболический статус в условиях хронической ишемии мозга / **А. А. Шульгинова**, Е. В. Воронина, А. И. Конопля // **Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы: тр. Междунар. форума (Казань, 14–17 мая 2014 г.)**. – Казань, 2014. – С. 291–293.

7. **Шульгинова, А. А.** Иммунный статус при хронической ишемии головного мозга: коррекция нарушений / **А. А. Шульгинова**, А. В. Караулов, А. И. Конопля // **Рос. иммунол. журн.** – 2015. – Т. 9, № 2 (1). – С. 49–50.
8. Конопля, А. И. Иммунные и оксидантные нарушения у больных хронической ишемией мозга и их коррекция / А. И. Конопля, В. Б. Ласков, **А. А. Шульгинова** // **Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.** – 2015. – № 11. – С. 28–32.
9. **Шульгинова, А. А.** Хроническая ишемия головного мозга: иммунометаболические нарушения, коррекция / **А. А. Шульгинова** // **Мед. иммунология.** – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 382.
10. **Шульгинова, А. А.** Динамика клинической картины и иммунометаболических показателей при хронической ишемии головного мозга при сочетанном курсовом использовании ноотропных и антиоксидантных препаратов / **А. А. Шульгинова**, В. Б. Ласков, Н. А. Быстрова // **Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье».** – Курск, 2015. – № 1. – С. 65–71.
11. Коррекция метаболических нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией / **А. А. Шульгинова**, А. И. Конопля, В. Б. Ласков, Е. Ю. Воронина, Е. В. Гаврилюк // **Фундам. исслед.** – 2015. – № 1. – С. 1717–1721.
12. **Шульгинова, А. А.** Иммунореабилитация больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне гипертонической болезни / **А. А. Шульгинова** // **Аллергология и иммунология.** – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 299.
13. Конопля, А. И. Хроническая ишемия головного мозга: состояние структурно-функциональных свойств эритроцитов / А. И. Конопля, **А. А. Шульгинова** // **Патол. физиология и эксперим. терапия.** – 2016. – Т. 60, № 1. – С. 17–22.
14. Фармакологическая коррекция нарушений липидного спектра мембран эритроцитов у пациентов с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни / **А. А. Шульгинова**, В. Б. Ласков, А. И. Конопля, А. В. Караулов // **Эксперим. и клинич. фармакология.** – 2016. – Т. 79, № 7. – С. 3–7.
15. **Шульгинова, А. А.** Коррекция нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов при хронической ишемии головного мозга / **А. А. Шульгинова**, Н. А. Быстрова, А. И. Конопля // **Аллергология и иммунология.** – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 54–55.
16. Конопля, А. И. Нарушения белкового и липидного спектра мембран эритроцитов при хронической ишемии головного мозга / А. И. Конопля, Н. А. Быстрова, **А. А. Шульгинова** // Науч. тр. V съезда физиологов СНГ, V съезд биохимиков России, конференции Adelim (Сочи–Дагомыс, 4–8 окт. 2016 г.). – Acta Nature. – 2016. – Т. 2, спецвып. – С. 190.
17. **Shulginova, A. A.** Pharmacological management of immune and oxidative disturbances in patients with encephalopathy on the background of hypertension / **A. A. Shulginova**, E. Yu. Voronina,

N. A. Bystrova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 99–106.

18. Фармакологическая коррекция структурных нарушений мембраны эритроцитов при хронической ишемии мозга / **А. А. Шульгинова**, О. А. Суняйкина, О. В. Хорлякова, Н. А. Конопля // **Систем. анализ и управление в биомед. системах.** – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 566–573.

19. **Шульгинова, А. А.** Иммунные и оксидантные нарушения у больных хронической ишемией мозга и их коррекция / **А. А. Шульгинова**, А. И. Конопля, В. Б. Ласков // Университетская наука: взгляд в будущее: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 81-летию Курского гос. мед. ун-та и 50-летию фармацевт. фак. (4-5 февр. 2016 г.). – Курск, 2016. – Т. 1. – С. 104–108.

20. **Шульгинова, А. А.** Структурно-функциональные свойства эритроцитов при хронической ишемии головного мозга / **А. А. Шульгинова**, А. И. Конопля // Возраст-ассоциированные и гендерные особенности здоровья и болезни : материалы Междунар. науч.-практ. конф. (Курск, 29 марта 2016 г.). – Курск, 2016. – С. 573–584.

21. Использование метода секвенциального анализа для оценки эффективности лечения пациентов с хронической ишемией мозга / **А. А. Шульгинова**, А. И. Конопля, В. Б. Ласков, Н. А. Быстрова // **Вестн. новых мед. технологий.** – 2016. – Т. 23, № 4. – С. 79–87.

22. Иммунореабилитация пациентов с хронической ишемией головного мозга I и II стадии / **А. А. Шульгинова**, А. И. Конопля, В. Б. Ласков, Н. А. Быстрова // **Аллергология и иммунология.** – 2016. – Т. 17, № 4. – С. 275.

23. **Шульгинова, А. А.** Коррекция нарушений функционально-структурных свойств эритроцитов у пациентов с хронической ишемией мозга / **А. А. Шульгинова**, О. В. Хорлякова, О. А. Суняйкина // **Аллергология и иммунология.** – 2016. – Т. 17, № 4. – С. 275.

24. **Шульгинова, А. А.** Иммунометаболические аспекты хронической ишемии мозга (дисциркуляторной энцефалопатии) / **А. А. Шульгинова** // Материалы X Юбилейной Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых-медиков (26–27 февр. 2016 г.). – Курск, 2016. – Т. II. – С. 460–464.

25. Глутоксим и полиоксидоний в коррекции иммунных нарушений при хронической ишемии головного мозга начальной стадии на фоне гипертонической болезни / **А. А. Шульгинова**, А. В. Караулов, В. Б. Ласков, Н. А. Быстрова // **Аллергология и иммунология.** – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 244.

26. Коррекция белково-липидного спектра мембраны эритроцитов при хронической ишемии мозга I и II стадии / О. А. Суняйкина, **А. А. Шульгинова**, А. И. Конопля, О. В. Хорлякова, К. И. Суняйкин // **Аллергология и иммунология.** – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 244–245.

27. **Шульгинова, А. А.** Роль иммунных и оксидантных механизмов в развитии хронической ишемии головного мозга / **А. А. Шульгинова** // Международный Конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта: материалы конгр. / под ред. Е. А. Гусева, А. Б. Гехт, М. Ю. Мартынова. – М.: Буки-Веди, 2017. – С. 712.

28. Иммуномодуляторы и антиоксиданты в коррекции оксидантных и структурно-функциональных нарушений в эритроцитах при хронической ишемии мозга / О. А. Суняйкина, **А. А. Шульгинова**, О. В. Хорлякова, А. А. Барсук // **Соврем. проблемы науки и образования [Электронный ресурс]**. – 2017. – № 1. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26053>, свободный.

29. Коррекция нарушений содержания и соотношения белков и липидов в мембране эритроцитов при дисциркуляторной энцефалопатии на различных стадиях заболевания / О. А. Суняйкина, **А. А. Шульгинова**, Н. А. Быстрова, О. В. Хорлякова // **Вестн. Смолен. гос. мед. акад.** – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 49–56.

30. Иммуномодуляторы в лечении хронической ишемии головного мозга / **А. А. Шульгинова**, А. В. Караулов, Н. А. Быстрова, А. И. Конопля // **Мед. иммунология.** – 2017. – Т. 19, спец. вып. – С. 210.

31. Хроническая ишемия головного мозга: взаимосвязь иммунных нарушений и изменений структурно-функциональных свойств эритроцитов / О. А. Суняйкина, **А. А. Шульгинова**, В. П. Гаврилюк, Н. А. Быстрова // **Мед. иммунология.** – 2017. – Т. 19, спец. вып. – С. 206–207.

32. Иммунологические нарушения при хронической ишемии мозга / **А. А. Шульгинова**, В. Б. Ласков, Н. А. Быстрова, А. В. Караулов // **Иммунология.** – 2017. – Т. 38, № 2. – С. 108–112.

33. **Шульгинова, А. А.** Состояние цитокинового спектра и системы комплемента при хронической ишемии головного мозга на I–II стадии заболевания / **А. А. Шульгинова**, Н. А. Быстрова // **Здоровье и образование в XXI веке.** – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 105–109.

34. **Шульгинова, А. А.** Иммуномодуляторы и антиоксиданты в коррекции иммунных и оксидантных нарушений при хронической ишемии мозга / **А. А. Шульгинова**, Н. А. Быстрова, А. В. Караулов // **Иммунопатология, аллергология, инфектология.** – 2017. – № 1. – С. 25–30.

35. Конопля, А. И. Сывороточный цитокиновый профиль при хронической ишемии мозга на I и II стадиях заболевания до и после лечения / А. И. Конопля, **А. А. Шульгинова**, А. В. Караулов // **Цитокины и воспаление.** – 2017. – Т. 16, № 1-2. – С. 31–36.

36. Коррекция иммунных нарушений при хронической ишемии головного мозга / **А. А. Шульгинова**, А. И. Конопля, Н. А. Быстрова, В. П. Гаврилюк, А. В. Караулов // **Медицинская иммунология.** – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 401–410.

37. Хроническая ишемия головного мозга: клинические и метаболические нарушения, фармакологическая профильная коррекция / А. И. Конопля, **А. А. Шульгинова**, А. В. Караулов, В. Б. Ласков, Н. А. Быстрова, В. П. Гаврилюк, А. Л. Локтионов. – ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. – Курск: Изд-во КГМУ, 2018. – 286 с.

38. **Shulginova, A. A.** Disorders of the immune status in patients with chronic cerebral ischemia; differentiated pharmacological correction / **A. A. Shulginova**, A. I. Konoplya, N. A. Bystrova // **Research result: pharmacology and clinical pharmacology.** – 2018. – Vol. 4, № 2. – P. 105-123.

39. **Способ иммунокоррекции при хронической ишемии головного мозга: пат. 2629813** Рос. Федерация: МПК7 А61К 31/4412; А61К 31/785; А61Р 9/00 / **Шульгинова А. А.**, Быстрова Н. А., Гаврилюк Е. В.; патентообладатель Курский гос. мед. ун-т. – № 2016147841; заявл. 06.12.2016 ; опубл. 04.09.2017, Бюл. № 25.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	ФМА – функционально-метаболическая активность нейтрофилов циркулирующей крови
АГП – ацилгидроперекиси	ФРН – фагоцитарный резерв нейтрофилов
АТБ – анионтранспортный белок	ФС – фосфатидилсерин
АФК – активные формы кислорода	ФХ – фосфатидилхолин
Г-3-ФД – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа	ФЧ – фагоцитарное число
Г-S-T – глутатион-S-трансфераза	ФЭ – фосфатидилэтаноламин
ГФЛ – глицерофосфолипиды	Х – холестерол
ДАГ – диацилглицеролы	ХИМ – хроническая ишемия мозга
ИАФ – индекс активации фагоцитов	ХИМ-1, ХИМ-2 – хроническая ишемия мозга I, II стадии
ИСН – индекс стимуляции нейтрофилов	ХС – холестерины (сумма холестерола и эфиров холестерола)
ЛФХ – лизофосфатидилхолин	ЦП – церулоплазмин
МАГ – моноацилглицеролы	ЭП – эритропоэтин
МДА – малоновый диальдегид	ЭТ-1 (Энд-1) – эндотелин-1
НСТ-сп. – НСТ-тест спонтанный	ЭХ – эфиры холестерола
НСТ-ст. – НСТ-тест стимулированный	С ₃ – компонент комплемента С ₃
НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты	С _{3a} – активный компонент комплемента С ₃
ОАА – общая антиокислительная активность	С ₄ – компонент комплемента С ₄
ПОЛ – перекисное окисление липидов	С ₅ – компонент комплемента С ₅
СЕГ – сорбционная емкость гликокаликса	С _{5a} – активный компонент комплемента С ₅
СМ – сфингомиелины	С ₁ -инг. – ингибитор системы комплемента
СМ _{NO} – стабильные метаболиты оксида азота	G-CSF – колониестимулирующий фактор нейтрофилов
СОД – супероксиддисмутаза	IFN γ – интерферон-гамма
СРБ – С-реактивный белок	IL-1RA – рецепторный антагонист IL-1
СРО – свободнорадикальное окисление	IL-1 β – интерлейкин-1
ССЭ – сорбционная емкость эритроцитов	IL-2; 4; 6; 8; 10; 17; 18 – интерлейкин-2; 4; 6; 8; 10; 17; 18
ТАГ – триацилглицеролы	TNF α – фактор некроза опухоли альфа
Фактор Н – регуляторный компонент системы комплемента	4.1 – белок полосы 4.1
ФИ – фагоцитарный индекс	4.5 – белок полосы 4.5
ФИН – фосфатидилинозитол	
ФЛ – фосфолипиды	