

*М.М. Лепесова, Л.А. Текебаева, Б.Д. Мырзалиева*

## **ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЦЕРЕБРОЛИЗИН НА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ИНСУЛЬТ НА ФОНЕ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ**

*Алматинский Государственный институт усовершенствования врачей,  
Кафедра детской неврологии, г. Алматы*

Дети, испытавшие гипоксию в перинатальном периоде, по данным длительного наблюдения и нейрорадиологического исследования, имеют в дальнейшем определенные изменения в неврологическом и соматическом развитии. Среди этого контингента детей имеется особая группа - дети, перенесшие внутриутробное инфицирование. Хронические персистирующие формы внутриутробной инфекции приводят к изменению иммунного статуса и влияют на формирование моторных и психических функций ребенка. Показано, что гипоксия в перивентрикулярной мозговой ткани вызывает воспалительный процесс, приводящий в последующем к апоптозу, как одной из стадий иммунного ответа [1,2,5,7]. Процесс распада клеток мозговой ткани вследствие нарастающей антигенемии приводит к постоянному раздражению иммунной системы и усугубляет имеющиеся гипоксические повреждения.

Согласно литературным данным [3,5,6], наиболее информативным показателем состояния иммунной системы является Т-звено, так как именно его уровень очень мобильный и быстро реагирует на любую активную стимуляцию иммунного ответа. СД 16+ лимфоидные клетки являются натуральными или естественными киллерами, обладающие высокой мобильностью и способностью разрушать некоторые инфицированные и опухолевые клетки. Определенное значение при оценке иммунного статуса имеет соотношение СД 4+/СД 8+ клеток, повышение которого говорит об активации иммунного ответа. Активированные клетки иммунной системы продуцируют интерлейкины, отвечающие за коммуникативные связи между различными популяциями лейкоцитов, опосредующие межклеточные взаимодействия между популяциями иммунокомпетентных клеток. Цитокины участвуют в формировании и регуляции защитных реакций организма и вовлечены во все реакции иммунной системы. Цитокины воздействуют на клетку, связываясь со своими рецепторами на цитоплазматической мембране, вызывая этим каскад реакций, ведущих к индукции, усилению или подавлению активности ряда регулируемых генов. Основным противовоспалительным

медиатором иммунной системы является ИЛ-1, который усиливает прокоагулянтную активность, повышает проницаемость сосудов, активизирует нейтрофилы, Т-клетки, макрофаги, способствует повышению температуры тела, усиливает синтез белков острой фазы, образование свободных радикалов, оксида азота и оказывает большое биологическое влияние на клетки иммунной и нервной систем. ИЛ-6 также характеризуется широким спектром биологической активности, обладает противовирусной активностью, стимулирует пролиферацию В-плазматических клеток, соответственно усиливает продукцию иммуноглобулинов всех классов. Как ИЛ-1 и 2ФНО, ИЛ-6 участвует в развитии воспаления, реакциях иммунной системы. Провоспалительный цитокин альфа-ФНО близок по биологической активности к ИЛ-1 и ИЛ-6. Данный цитокин стимулирует расширение сосудов, экспрессию молекул адгезии, активизирует нейтрофилы, макрофаги, реакцию свободно-радикального окисления липидов, вызывающих мембранно-зависимое повреждение клеток-мишеней. Альфа ФНО - плейотропный провоспалительный цитокин, принимает активное участие в процессах деструкции тканей при длительном хроническом воспалении. В силу метаболических нарушений возникают морфологические изменения в структуре нервной системы, при этом гибнут нейроны. Как правило, клетки подвергаются деструкции или гибели путем некроза, или апоптоза. Патология нервной системы сопровождается не только некротическими процессами, но и сама патология в состоянии влиять на развитие апоптоза. По мнению некоторых авторов [3,4,8], нейродегенеративные процессы усиливают, а нейропролиферативные состояния угнетают реакции апоптоза. Известно, что при подострой или длительно текущей воспалительной реакции происходит гибель не только поврежденных клеток, но и соседних, интактных, что в литературе называется «гибелью невинных свидетелей» (killing of innocent bystanders). При этом экспрессия СД95 на интактных клетках в очаге воспаления может быть индуцирована провоспалительными цитокинами. Роль апоптоза в патологии нервной системы малоизвестна,

в основном экспрессия CD95-Fas изучалась на лимфоцитах. По данным литературы [6,7,9] увеличение в периферической крови CD95-лимфоцитов является свидетельством активации процессов апоптоза лимфоцитов в условиях острой фазы воспаления, а при тяжелом хроническом течении заболевания количество CD95-лимфоцитов может снижаться. Помимо этого, необходимо иметь в виду активацию процессов апоптоза вследствие гипоксии, ишемии, накопления ионов Ca внутри клетки, активации перекисного окисления липидов, недостаточности антиокислительной защиты организма и др.

Учитывая значение состояния иммунной системы в формировании патологии нервной системы, нам представилось интересным изучение состояния иммунной системы и неврологического статуса у детей, перенесших перинатальный инсульт на фоне внутриутробной инфекции.

#### **Материал и методы исследования.**

Нами отобрано 7 детей первого года жизни, перенесшие перинатальный инсульт на фоне внутриутробной герпесвирусной инфекции. Критериями включения являлись: подтвержденный и достоверный факт инсульта в неонатальном периоде, верифицированный диагноз «внутриутробная герпесвирусная инфекция», согласие родителей. Критерии исключения: инсульт в возрасте старше 1 месяца, инсульты другой этиологии, эпилептические приступы. Всем детям проводилось клинико-неврологическое, нейрорадиологическое, иммунологическое обследование. В исследовании в качестве нейротрофического и нейропротективного средства использован препарат Церебролизин компании Ever Neuro Pharma (Австрия) в дозе 0,2 мл/кг в течение 20 дней в/м. Неврологический и иммунологический статус изучался до и после лечения препаратом Церебролизин.

**Результаты исследования.** Исследуемую группу составили 7 детей в возрасте от 3 до 12 месяцев, среди которых мальчиков - 6, девочек - 1. Все дети перенесли в неонатальном периоде инсульт на фоне внутриутробной герпесвирусной инфекции. Ишемические формы инсультов наблюдались у 4 детей, у 2 – геморрагические, у 1 – смешанная ишемически-геморрагическая форма. Сочетанная герпесвирусная инфекция (ЦМВ+ВПГ) была диагностирована у 4 детей (57,1%), ЦМВ-инфекция – у 2 (28,6%), герпетическая инфекция – у 1 (14,3%). Неврологический статус детей исследуемой группы отражен в таблице 1.

Таблица 1 – Неврологические синдромы восстановительного периода

<b>Неврологические синдромы</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Гидроцефальный *	2	28,6
Синдром гипервозбудимости	2	28,6
Синдром вегето-висцеральной дисфункции	1	14,3
Спастический парез*	2	28,6
Пирамидная недостаточность	3	42,9
Гиперкинетический синдром *	1	14,3
Мышечная гипотония	2	28,6
Атрофия зрительных нервов *	1	14,3
Нейроангиопатия сетчатки	5	71,4
* - сочетание синдромов		

Проведенное нейропсихологическое тестирование выявило тяжелую степень задержки темпов психомоторного и психоречевого развития у 4 детей (57,1%), среднюю степень задержки – у 3 (42,9%). Тяжелая степень задержки (3), спастический парез (2), гиперкинезы (1), пирамидная недостаточность (1), атрофия зрительных нервов (1) и нейроангиопатия (2) наблюдалась среди детей, перенесших геморрагический и смешанный инсульт. Исходы ишемических форм инсультов представлены гидроцефальным синдромом (2), синдромом гипервозбудимости (2) и вегето-висцеральной дисфункции (1), пирамидной недостаточностью (2), мышечной гипотонией (2), нейроангиопатией (3). Дети, перенесшие ишемический инсульт в основном (75%) имели среднюю степень задержки развития.

Неврологическое обследование детей после окончания курса инъекций Церебролизина показало положительную динамику: улучшение мышечного тонуса в 57,1% (у 4 детей), повышение двигательной активности в 71,4% (у 5 детей), улучшение функции зрения в 50% (у 3 детей). Нужно отметить, что положительные изменения наблюдались среди детей, перенесших ишемические формы перинатальных инсультов.

#### **Результаты иммунологического исследования.**

Анализ общей популяции Т-лимфоцитов показал, что у всех детей исследуемой группы выявляется значительный дефицит этих клеток -  $47,8 \pm 1,8\%$  (норма 62-80% клеток). Анализ клеток с хелперной активностью показал некоторое снижение их количества, в то время как количество CD 8+ лимфоцитов оказалось достоверно низким в сравнении с нормой. Индекс CD 4+/CD 8+ клеток равнялся 2,3, что достоверно превышает нормальный индекс и свидетельствует о повышенной активности иммунной системы при перинатальном инсульте у детей данной группы. Количество

В-лимфоцитов оказалось несколько сниженным, но достоверно сниженным уровень В-клеток был только у 2 детей из 7. Четкие данные по изменению иммунологического статуса до и после лечения Церебролизином выявлены по параметрам гуморального звена. В таблице 2 представлены данные по определению состояния гуморального звена иммунной системы до и после лечения Церебролизином.

Таблица 2 - Иммуноглобулиновый спектр в сыворотке крови детей, перенесших инсульт до и после лечения Церебролизином

Группы Обслед.	Ig в г/л	Ig A г/л	Ig M г/л	Ig G г/л
до лечения Церебролизином (n=7)	2,05±0,3	1,5±0,12	10,4±1,8	
после лечения Церебролизином (n=7)	1,4±0,28	0,8±0,18	9,7±2,1	

Анализ иммунограммы показал снижение содержания CD4+ и CD8+ клеток, возможно за счет дистопии клеток в зону воспалительных процессов, так как повышение содержания Ig A и Ig M свидетельствует о наличии антигенемии. У обследованной группы детей с перинатальным инсультом определяли спектр провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, 2ФНО) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов. У большей части детей содержание ИЛ-1 было в пределах нормальных

величин до и после лечения Церебролизином. Уровень ИЛ-6 был умеренно повышен только у 3 обследованных детей. Лечение Церебролизином не показало изменений данного показателя. Содержание альфа-ФНО превышало норму у большинства детей (4) до  $4,8 \pm 0,18$  пг/мл, что, возможно, свидетельствует о наличии аутоиммунного компонента в развитии задержки психомоторного развития после перенесенного перинатального инсульта. Диапазон концентраций данного цитокина составил от 0 до 6 пг/мл, в среднем 1.5 пг/мл. После лечения Церебролизином эти показатели стали меньше до 3,2 пг/мл. В исследуемой группе определяли маркер, индуцирующий апоптоз клетки – CD95, который у 5 детей был повышен. После лечения Церебролизином уровень маркера уменьшился на 15%, что свидетельствует о реакции маркера CD95 на введение препарата.

#### **Заключение.**

Изучение влияния препарата Церебролизин в лечении детей, перенесших перинатальный инсульт на фоне внутриутробной инфекции, показало значительную реакцию гуморального иммунитета и альфа ФНО на лечение Церебролизином, а также слабую реакцию на маркеры апоптоза, что подтверждает положительную динамику иммунного статуса при введении препарата Церебролизин детям с синдромами задержки психомоторного развития. В неврологическом статусе на фоне лечения Церебролизином отмечалось улучшение мышечного тонуса, повышение двигательной активности, улучшение функции зрения.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. Изд. ГЭОТАР-Медиа, Москва.-2005.-с.66-67
2. Ветлугина Т.П., Семке В.Я. Клиническая нейроиммунология на современном этапе // Сибирский вестник психиатрии и наркология.-2001.-№3. –С. 34-36.
3. Корнева Е.А. О взаимодействии нервной и иммунной систем // Иммунофизиология. – Л., Наука.- 1993.-С. 7-10
4. Крыжановский Г.Н., Магаев С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.Н. Нейроиммунопатология. Руководство для врачей. Москва.-2003.-С.437
5. Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаления.- 2002.-№1.-с.9-16
6. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С.Клетки иммунной системы. СПб.: Наука.-2000.-с.27-29.
7. Черных Е.Р. // Медицинская иммунология.- 2001.-№3.-с.415-429
8. Qiu Y., Peng Y.,Wang J. Immunoregulatory role of neurotransmitters // Adv. Neuroimmunol. – 1996.- Vol. 6.-P.223-231
9. Plioplis A.V., Massini N. Alpha/beta interferon in a neuronal growth factor // Neuroimmunomodulation.-1995.-Vol.2.-P.31-35