

Биохимическая характеристика возможных факторов развития детского церебрального паралича

Е.М.Васильева, М.И.Баканов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В обзоре систематизируются данные литературы о биохимических аспектах таких возможных причин развития ДЦП, как внутриутробное инфицирование, иммунологическая недостаточность, гипоксия. На основании анализа литературных данных делается вывод о том, что ведущей причиной развития ДЦП являются хронические заболевания матери, которые, возможно, приводят к изменению ее иммунного статуса и возникновению вторичных иммунодефицитов, обуславливающих персистенцию одних и тех же вирусов как у самих матерей, так и их детей с ДЦП. Беременность, являющаяся сама по себе стрессом, может приводить к срыву адаптационных возможностей организма и к таким биохимическим дисфункциям, как энергодифицит и нарушения белково-липидных взаимодействий, что в свою очередь проявляется в торможении деятельности некоторых ключевых ферментов окислительно-восстановительного ряда и ионного транспорта. Эти изменения обуславливают внутриутробную гипоксию, инфицирование и метаболические дефекты плода. Полагают, что предупреждение инфекции сделает возможным снижение риска развития ДЦП.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, вирусы, гипоксия, иммунодефициты, клеточный метаболизм, энергетический обмен

Biochemical aspects of the possible reasons for development the children's cerebral palsy

E.M.Vassiljeva, M.I.Bakanov

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

In the review the given literatures on biochemical aspects of such probable reasons for the children's cerebral palsy, as persistent or the mixed virus infection, prenatal infectious, immunology insufficiency, hypoxia are systematized. Basis for the analysis was literary data where it is said that the reasons for development of cerebral palsy are related with chronic diseases of the mother. It is possible, that chronic diseases of women result in changing her immune status and development of secondary immunology disease, causing persistent viruses (in all mothers of children with cerebral palsy was revealed the same viruses persistent, as in their children patients). Pregnancy being itself stress, results in failure adaptation organism, to such biochemical conditions as energy deficiency, infringement protein-lipid interactions, that in turn develop in breaking a number of oxide-reduction key enzymes and the enzymes of ion transport. These changes cause prenatal hypoxia, infectious and metabolic defects of the infant. The assumption expresses that the decrease of risk for development of child cerebral palsy is possible by prevention development of the infection.

Key words: children cerebral palsy, viruses, hypoxia, immunology disease, cells metabolism, metabolism of energy

Роль вирусов в развитии неврологических нарушений. В возникновении и формировании патологии ЦНС плода и новорожденного, как известно, большое значение имеют внутриутробные вирусные инфекции, хромосомные нарушения, недоношенность и асфиксия [1]. Многочисленными исследованиями установлено, что перинатальную патологию ЦНС способны вызвать не только нейротропные вирусы, но и возбудители острых инфекций [2–7]. Выяснено, что обычные детские заболевания вирусной природы (корь, краснуха, ветряная оспа, аденовирусные инфекции) при выздоровлении детей могут не завершаться полным освобождением

организма от проникших в него вирусов, что обуславливает в дальнейшем формирование их носительства [8].

Аntenатальная вирусная инфекция плода может быть связана не только с острым заболеванием, перенесенным женщиной во время беременности, но и с вертикальной передачей вирусов, в том числе и персистирующих в ее организме токсигенных энтеровирусов. При этом высокий риск подобной передачи возникает при наличии в анамнезе матери хронических болезней, самопроизвольных выкидышей, а также таких осложнений беременности, как обострение хронической патологии, угрозы прерывания, гестоз (нефропатия, преэклампсия), связанных в свою очередь с адаптацией к эндогенным, персистирующим вирусам [3, 9].

Широкая распространенность вирусов в природе определяет высокую вероятность заражения плода не одним, а несколькими их штаммами. Основными проявлениями генерализованной вирусной инфекции, имеющей в 86% случаев смешанную этиологию (вирусы респираторные, краснухи,

Для корреспонденции:

Васильева Елена Михайловна, доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62

Телефон: (095) 134-0341

Статья поступила 19.04.2003 г., принята к печати 27.12.2004 г.

цитомегалии, герпеса, гриппа, и др.), являются поражения ЦНС и бронхолегочной системы [10]. Выявлена тенденция к формированию у новорожденных определенного патологического неврологического синдрома в зависимости от воздействующего вируса или их сочетания. Пороки развития регистрируются при внутриутробной краснухе (гидроцефалия, микроцефалия, черепно-мозговая грыжа и другие уродства), а также при полиомиелите (микроцефалия). С перенесенными внутриутробно инфекциями связывают отставание детей в психомоторном развитии, появление у них некоординированных движений, гипо- и гиперкинезов и другой неврологической симптоматики [2, 11]. Ретровирус HTLV-1 может вызывать ряд гематологических и неврологических заболеваний, в том числе хронических, известных как миопатия, спастическая параплегия, полимиозиты а, возможно, и другие [12].

Экспериментально доказано мутагенное действие вирусов герпеса, кори, краснухи, гриппа и др. Сама беременность повышает чувствительность мышей к энтеровирусной инфекции. Полагают, что в клетках эмбриона вследствие богатства их РНК и интенсивности обмена нуклеиновых кислот создаются благоприятные условия для существования вирусов [13].

Вирусы могут обмениваться генетической информацией между двумя несегментированными геномами. Рекомбинации наблюдались и между вакцинными штаммами полиовирусной вакцины. При этом рекомбинация между вирусами с низкой вирулентностью может приводить к появлению штамма нейротропного полиовируса с непредвиденно высокой вирулентностью, что может стать потенциально серьезной проблемой при введении аттенуированных вакцин [14, 15].

После прививок вирус может выделяться длительное время. Так, из организма внешне здоровых людей были выделены вирусы кори, краснухи, герпеса, полиомиелита, клещевого энцефалита и др. Доказана персистенция вакцинного штамма вируса краснухи в плодах вакцинированных женщин. Активация вирусной репродукции после бытовой иммунизации может наступить под влиянием различных факторов среды, в том числе стрессов и действия различных иммунодепрессантов [13]. Энтеровирусы способны хронически персистировать в организме женщины без нарушения ее детородной функции и трансплацентарно передаваться плоду [3].

Существуют данные, что вирус кори после перенесенного заболевания может пожизненно сохраняться в организме. Его штаммы, выявляемые у больных подострым склерозирующим панэнцефалитом, являются мутантными, возникшими в процессе персистенции вируса кори в клетках ЦНС [11, 13]. Этому вирусу вообще присуща «сверхмутабельность». Из мозга людей, страдавших хронической коревой инфекцией, выделены варианты вируса кори, в отдельных участках генома которых наблюдалось до 50% нуклеотидных замен [16, 17]. В последнее десятилетие, несмотря на широкое применение коревой вакцины, во многих странах мира резко возросла заболеваемость корью [18]. Исследования, проведенные в последние годы, указывают на возможную связь некоторых неврологических заболеваний с персистенцией ее вируса [9, 11, 13].

В.А.Зуевым (1991) в эксперименте было показано, что иммунизация млекопитающих живой гриппозной вакциной

может вызывать формирование латентной инфекции, характеризующейся бессимптомной персистенцией вируса гриппа различной продолжительности. У животных, инфицированных подобным образом внутриутробно, почти полностью отсутствовали признаки воспаления, но обнаруживались первично-деструктивные изменения, особенно выраженные в ЦНС и иммунокомпетентных органах [13].

Компоненты вирусов, накапливаясь в пораженных органах и выходя в кровоток, оказывают токсическое действие на организм. Известно, что специальным образом приготовленные неинфекционные вирусы, используемые как вакцины, дают в ряде случаев симптомы, которые хорошо объяснимы вызванными ими прямыми клеточными нарушениями [19].

При внутриутробных инфекциях различной этиологии у плодов часто наблюдается тяжелое поражение ЦНС. Вирусы, размножаясь в клетках плаценты, вызывают ее гистологические изменения, способствующие их облегченному переходу к плоду [2, 19, 20]. Получены экспериментальные доказательства длительной экспрессии генома вируса (экспериментальная модель гриппа) не только в очаге инфекции, но и вне него, в так называемых «невосприимчивых» тканях.

Все нарушения при вирусной инфекции имеют биохимическую основу: «метаболический гомеостаз» меняется вследствие вирус-мембранного взаимодействия [21]. Ведущим фактором патогенеза самих вирусных инфекций и формирования осложнений после них является вирусоспецифическая модификация клеточных мембран. Так, при парамиксовирусной инфекции (паротит, корь) и гриппе обнаружено нарушение проницаемости плазматических мембран для различных веществ, а также наблюдается снижение транспорта аминокислот в клетках и включения их в белки [22]. Одной из возможных причин возникновения нейropsychических заболеваний (предположительно) считают появление в онтогенезе, различных патологических изменений рецепторов клеточных мембран и/или антител к ним [15].

Биохимические повреждения могут быть условно разделены на две группы: 1) связанные с самим размножением вируса, и 2) не имеющие с ним прямой связи, но опосредованные им.

Вирус, проникнув в клетку, вносит в нее новую генетическую информацию, подавляет ее геном и создает новую морфологическую структуру, обеспечивающую его репродукцию. Высокая восприимчивость человеческих эмбрионов к возбудителям инфекций объясняет, почему, проникая через плацентарный барьер, они приводят к тяжелым поражениям плода, тогда как в зрелых тканях матери не вызывают заболевания или проявляются лишь легкими ее формами [2, 4].

Адсорбция вируса, особенно токсигенного, на клеточной мембране сопровождается нарушениями энергетического обмена, что доказано снижением активности сукцинатдегидрогеназы при контакте лимфоцита с вирусом Коксаки А18. Угнетение активности фермента наблюдалось даже при инаktivации вируса нагреванием [19, 23, 24].

Перинатальное поражение ЦНС, наблюдаемое у новорожденных и его последствия у детей до трех лет, как правило, предшествующие ДЦП, сопровождаются метаболическим ацидозом, гипоперфузией и множественными органическими нарушениями, которые могут быть отражением «синдрома системного воспаления», протекающего без явной

симптоматики. Ответственными за это могут быть цитокины, оксид азота, свободные радикалы и другие агенты. Некоторые из них могут проникать через плацентарный и гематологический барьеры плода и вызывать нейрональные и глиальные нарушения [25]. Вместе с тем появились данные, свидетельствующие о том, что оксид азота обладает противовирусным действием, разрушая вирусы герпеса простого, японского энцефалита, стоматита, вакцинные и ряд других [26]. Полагают, что оксид азота играет важную роль в нейрональном развитии, регулируя рост филоподиев и участвуя в образовании синапсов. Оксид азота способен прямо модифицировать различные тиол-содержащие белки нитрозилиацией [27].

У больных с перинатальным поражением ЦНС изменяется аминокислотный профиль плазмы крови. Эта тенденция отражает сходные изменения в концентрации аминокислот в мозге и влияет на синтез РНК [28]. При ДЦП, пропорционально тяжести заболевания значительно снижена активность ацетилхолинэстеразы, и одновременно повышен уровень ацетилхолина в крови [29]. В возрасте 3–6 лет у большинства больных преобладающим пусковым механизмом спастичности является патологическое активирование системы регуляции мышечного тонуса при снижении процессов торможения в головном мозге. В спастических мышцах и их нервных приборах обнаруживаются биохимические, метаболические и патоморфологические нарушения: снижение уровня АТФ, кальция и натрия, торможение активности Na,K-АТФазы. Изменяется активность ферментов, ухудшаются реологические свойства крови, наблюдается разрастание соединительной ткани [9, 15]. Возможными причинами развития мышечного гипертонуса, который затем переходит в контрактуры, могут быть нарушения во внутриклеточной регуляции процессов мышечного сокращения и его энергетического обеспечения [30].

Даже самая незначительная модификация структуры белка может существенно повлиять на изменение его физических свойств и стабильность. При снижении последней по сравнению с нормой, скорость денатурации белка *in vivo* возрастает, снижается функциональная активность, что приводит к вторичным биохимическим и клиническим проявлениям. Главной причиной индивидуальных различий в структуре ферментов и других белков является полиморфизм. Существенную роль в появлении различных его видов теоретически могли бы сыграть самые обычные заболевания, многие острые и хронические инфекции. Модификация мембран осуществляется в процессе жизнедеятельности клеток, в результате их приспособления к патологическим или старческим изменениям в организме или является причиной конкретного заболевания. При многих видах мышечной патологии, напоминающих денервационные изменения, увеличивается проницаемость мышечных мембран, а также изменяется их липидный состав [28].

Биохимическая характеристика иммуногенеза. В свете существующих в настоящее время представлений о хронических дегенеративных и аутоиммунных заболеваниях, надо отметить, что вирус может обнаруживать молекулярную мимикрию и индуцировать опосредуемый клетками аутоиммунитет [13]. Вирусоносительство – это не безразличное сосуществование, а процесс взаимодействия вируса с организ-

мом хозяина. Поэтому, даже при отсутствии симптомов, вирусоносительство называют латентной или бессимптомной, но инфекцией. При персистирующей инфекции происходят репродукция вируса и его выделение в окружающую среду. При этом вирусы способны индуцировать иммунопатологический процесс с выраженным аутоиммунным компонентом, который, как известно, является ведущим звеном патогенеза ряда хронических болезней [31, 32].

Резистентность организма к дестабилизирующим воздействиям патогенного характера обеспечивается различными факторами и процессами и является результатом их взаимодействия. Повторные и персистирующие вирусные инфекции, нарушения питания, экологическое неблагополучие занимают ведущее место среди причин вторичных иммунодефицитных состояний. Неоднократно наблюдалось сочетание последних с поражениями ЦНС – спастическими ди- и тетраплегиями, аномалиями поведения [33]. При вирусном заболевании иммунный ответ организма направлен не только против вирусных антигенов, но и против антигенов клеток, поврежденных или инфицированных вирусом [23, 33]. Существуют данные, что вирус почти в 20 раз повышает риск серьезных нарушений, в частности, при ней значительно увеличивается продукция ФНО- α и ИЛ-1 β , не определяемых в норме [34]. Было показано, что, если у новорожденных обнаруживался повышенный уровень интерлейкинов и ФНО- α , то у них впоследствии развивался ДЦП [6, 21]. В то же время интерлейкины и ФНО- α увеличивают синтез оксида азота, обладающего противовирусным действием [26]. Установлено, что ФНО- α предотвращает оптимальную вирусную репликацию, снижая, таким образом, выход вируса и распространение инфекции. Вместе с тем цитокины и ФНО- α обладают мощным прооксидантным действием, вызывая у больных с тяжелой формой инфекции, разбалансировку систем регуляции перекисного окисления липидов [35].

Как одну из возможных причин множественных патологических изменений у детей раннего возраста, перенесших вирусную инфекцию, следует рассматривать индуцированный вирусом синтез интерферона в клетках эмбриона и/или плода. Помимо своей противовирусной активности, интерферон известен также как мощный ингибитор митоза (и, следовательно, роста). Для детей, перенесших внутриутробную вирусную инфекцию, характерны недоношенность или малая масса тела при рождении [36]. Риск развития ДЦП, как полагают, обратно пропорционален гестационному возрасту, так как 44% всех детей с этой патологией родились раньше 37 нед гестации [34].

Появление в организме аутоантител к эритроцитам часто следует за вирусной инфекцией и/или приемом определенных лекарств. Антитела могут вырабатываться и к внутриклеточным компонентам, в том числе, к широко распространенному кардиолипину [37]. Повышение уровня антифосфолипидных антител отмечено у женщин с привычным невынашиванием беременности [38]. Процесс фагоцитоза сопровождается респираторным взрывом, то есть образованием активных форм кислорода [39]. Получены данные о высоком уровне корреляции между образованием активных форм кислорода и киллингом [33, 39]. Вместе с тем активные формы кислорода интенсифицируют перекисное окисление липидов [40].

Многие работы показывают значимость аутоиммунных процессов в патогенезе различных нервно-психических заболеваний, в частности – ДЦП. Развитие аутоиммунных реакций у плода и новорожденного может быть связано с перенесенной внутриутробной инфекцией, интоксикацией и любым процессом, способным вызвать деструкцию нервной ткани. Дети матерей с антителами к антигенам мозга в 80–85% случаев рождаются в асфиксии, с церебральной ишемией, с явлениями механической родовой травмы [41]. Снижение резистентности организма в связи с изменениями в иммунной системе способствуют развитию вялотекущих воспалительных и дистрофических процессов в репродуктивном тракте. Следствием этих процессов и вирусного поражения плаценты может быть самопроизвольное прерывание беременности и/или внутриутробное инфицирование плода, несмотря на наличие специфических антител у матери [38]. Беременность матерей детей с ДЦП часто сопровождалась угрозой прерывания, самопроизвольными абортами, преждевременными родами, в их анамнезе нередко отмечались выкидыши и/или мертворождения [42].

Некоторые вакцины и другие иммунобиологические препараты могут вызывать значительные изменения не только в иммунной системе, но и в других системах (эндокринной, сосудистой, нервной и пр.). Так, коклюшная вакцина, может индуцировать и стимулировать образование аутоантител, направленных против собственных компонентов организма, полиомиелитная, как и коревая, могут вызывать вакцино-ассоциированную болезнь, особенно при иммунодефицитных состояниях [43]. При гестозах и внутриутробной гипотрофии плода отмечалось повышение антител к кардиолипину, фосфатидилсерину и фосфатидилхолину, уровень которых коррелировал с тяжестью патологии беременной [38].

В последнее время значительное внимание уделяется вирусиндуцированным вторичным иммунодефицитным состояниям. Установлено, что иммуносупрессирующая активность вирусов сохраняется и после их аттенуации, а в ряде случаев даже при инактивации. Об этом свидетельствуют результаты оценки иммунной реактивности лиц, получавших различные варианты живой коревой или инактивированной гриппозной вакцины. Вторичные иммунодефицитные состояния ассоциируются с развитием инфекций, вызванных патогенными и условно-патогенными бактериями, не родственными вирусами, грибами, простейшими [41].

Внутриутробные инфекции замедляют развитие иммунной системы. Вирус кори подавляет кооперацию В- и Т-лимфоцитов и продукцию иммуноглобулинов. Полагают, что вирус кори действует на стадии активации или пролиферации В-лимфоцитов [33].

На функциях иммунной системы сказывается как избыток, так и недостаток большинства гормонов. Тиреоидные гормоны обладают стимулирующим влиянием на гуморальный иммунный ответ. T_3 активирует запуск синтеза РНК в тимocyтах и лимфоцитах. T_4 стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов. Однако длительная гипертироксинемия приводит к значительному снижению активности натуральных киллеров. Установлены множествен-

ные коррелятивные связи между параметрами факторов иммунитета и гормональным профилем здоровых детей [44]. Сами иммунокомпетентные клетки продуцируют нейрорактивные вещества. Так, показаны продукция тиреотропина активированными лимфоцитами и связывание тироксина и инсулина макрофагами, а также выраженное стимулирующее действие тиреотропного гормона на иммунный ответ [25, 45]. Связывание T_3 и T_4 с плазматическими мембранами избирательно регулируется концентрацией IgM, что обусловлено повышением числа T_3 связывающих мест на мембранах [46]. Тиреоидные гормоны повышают устойчивость организма к стрессам различного происхождения, что обусловлено повышением содержания «белков теплового шока», увеличением активности супероксиддисмутазы и каталазы, в результате чего ограничиваются свободно радикальные процессы [47]. Таким образом, увеличение уровня тиреоидных гормонов, наблюдаемое при ДЦП, может рассматриваться как повышение активности стресс-лимитирующей системы [9].

Выраженными иммунорегуляторными свойствами обладает и простагландин E_2 . В процессе активации иммунокомпетентных клеток антигенами или митогенами происходит выраженное изменение их мембранного потенциала. Установлено, что это состояние является следствием перераспределения ионов кальция, калия и натрия между клеткой и внеклеточной средой [25]. Для фиксации Т-киллеров на клетках-мишенях требуются ионы магния. Магний и медь ускоряют формирование Т-киллеров из их предшественников [48].

Гипоксические состояния как один из факторов неврологических нарушений. Внутриутробная гипоксия является наиболее частой причиной тяжелых повреждений мозга и мертворождений. По современным данным, гипоксия – это фазный процесс, зависящий от тяжести и/или длительности гипоксического воздействия и приводящий к комплексу функционально-обменных нарушений в клетке, среди которых ведущую роль играют изменения энергетического метаболизма [30, 49].

При неврологической патологии всегда развивается энергетический дефицит [50]. Внутриутробная гипоксия по первичному механизму становится гипоксической, позже, когда в связи с присоединением нарушений кровообращения, развивается циркуляторная ее составляющая. При этом кроме дефицита кислорода, возникает некомпенсированный метаболический и дыхательный ацидоз, снижается щелочной резерв, что приводит к вымыванию калия из тканей. Одновременно повышается интенсивность гликолитических процессов.

Даже при кратковременной гипоксии расстройства циркуляции исчезают далеко не сразу. Возникшие в связи с этим и сохраняющиеся длительное время дистрофические изменения клеток приводят к задержке развития мозговых структур [51]. Существует большое количество веществ, способных нарушать транспорт электронов. К ним относятся барбитураты и большое количество эндогенных метаболитов, обладающих способностью взаимодействовать с комплексом НАДН- CoQ . При этом тканевая гипоксия может наблюдаться и при отсутствии дефицита кислорода [49].

Гипоксически-ишемическое повреждение мозга вызывает перинатальные расстройства, ведущие к тяжелым неврологическим дисфункциям, в том числе к ДЦП. Полагают, что метаболические пертурбации, происходящие после оживления, приводят к нейрональным деструкциям различной степени тяжести [52]. ДЦП встречается в 20–30 раз чаще у недоношенных и/или маловесных детей. У этих детей интранатально очень часто наблюдаются асфиксия и кровоизлияния, и они более чувствительны к гипоксии [53].

Влияя на эндотелий сосудов и повышая их хрупкость, гипоксия, в том числе, вирусного происхождения, может быть причиной внутрижелудочковых кровоизлияний. Очаговые кровоизлияния часто возникают и в результате механических травм, различных сосудистых нарушений, инфекций [54]. Установлена этиологическая связь внутриутробной гипоксии с вертикальной передачей персистирующих токсигенных вирусов группы Коксаки, которые вызывали повреждение ЦНС (деструкцию и воспаление) и одновременно тканевую гипоксию [4]. Внутриутробные инфекции ЦНС любой этиологии проявляются в подавляющем большинстве случаев длительно текущим воспалительным процессом, локализующимся в мягкой оболочке головного и спинного мозга, а также в сосудистых сплетениях. При гистологическом исследовании головного мозга больных с тяжелым течением ДЦП, умерших в возрасте от 3,5 до 13 лет, обнаруживались изменения нейронов по типу «хронического заболевания нервных клеток». Встречались нейроны с отложением солей извести, причем с увеличением длительности жизни больных необратимые изменения нейронов в виде кальцификации, образования «клеток-теней» встречались чаще, чем в более раннем возрасте [55].

Любое воздействие, которое изменяет упаковку липидов и белков в мембране, может приводить к нарушению ее барьерной функции. Даже при незначительном закислении среды повреждаются биохимические механизмы ионного транспорта, поддерживающие целостность мембран, а затем появляются морфологические признаки клеточного повреждения [54].

Установлено, что самым ранним проявлением ишемии, наблюдаемым в нейроне, является набухание (расслабление) митохондрий, сопровождающееся разобщением (разглаживанием) крист. В эксперименте на 7-дневных крысах было установлено, что во время ишемии–гипоксии кальций входил преимущественно в клетки коры мозга, гиппокампа, стриатума и таламуса. Первые 5 ч ишемии радиоактивность всех отделов мозга была низкой, а затем прогрессивно увеличивалась в течение 72 ч. Эти исследования показали, что нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция является главным фактором перинатальных поражений мозга при ишемии-гипоксии. При этом наблюдается активация различных липаз, протеаз и эндонуклеаз, атакующих структурную целостность клетки. Важна также длительная активация фосфолипазы С, которая способствует прогрессивному расщеплению фосфолипидных компонентов плазматической и, возможно, внутриклеточных мембран. Кальций также способствует образованию кислородных радикалов через образование

ксантина и простагландинов. Эти радикалы, в свою очередь, способны переоокислять жирные кислоты мембран. В конце концов, высокие концентрации внутриклеточного кальция ведут к разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях, что приводит к снижению электрохимического ионного градиента через мембрану, как и недостаточная продукция АТФ, вызывающая структурные изменения плазматической мембраны. Все это в итоге приводит к гибели нейрона [51].

При гипоксии в эритроцитах снижается содержание железа, цинка, меди, кобальта, что отражает напряжение систем тканевого дыхания и эритропоза в этих условиях [56].

Существуют состояния онтогенетически закрепленного энергодифицита, выражающегося в снижении приспособительных возможностей организма к любого рода стрессорным воздействиям. Анемия беременной, являющаяся одной из причин внутриутробной гипоксии, реализует свое влияние через нарушения центральных механизмов регуляции кроветворения, а также является одним из условий активации репликации в организме эндогенных вирусов, в том числе, токсигенных. У матерей с анемией значительно чаще отмечались хронические инфекции и острые инфекционные заболевания во время беременности, гестозы [3, 57]. Установлено, что любое заболевание беременной, сопровождающееся повышением температуры тела выше 38°C, значительно (в 9,3 раза) повышает риск возникновения у их детей ДЦП, особенно у маловесных новорожденных [29]. Поздний токсикоз, часто наблюдаемый у матерей группы риска, может расцениваться как срыв адаптации беременной к вирусам Коксаки, персистирующим в ее организме [3].

Как следует из изложенного, в настоящее время нет комплексных исследований и единого мнения о патохимических механизмах формирования такого тяжелого заболевания как детский церебральный паралич. Однако, на основании приведенных литературных данных можно сделать вывод, что одной из ведущих причин развития ДЦП являются хронические заболевания матери. У подавляющего большинства женщин, имеющих таких детей, было более двух хронических болезней. Чаще всего (примерно в 50% случаях) это были хронические тонзиллит и гинекологические заболевания, затем в порядке убывания следовали: аллергозы, нефропатии, эндокринопатии. В 97% случаев беременность у этих женщин протекала с гестозами, у 47% была угроза ее прерывания. У всех матерей детей с ДЦП выявлена персистенция тех же вирусов, что и у их больных детей [42]. Возможно, что хронические заболевания приводят к изменению иммунного статуса будущей матери и возникновению вторичных иммунодефицитов, обуславливающих персистенцию вирусов [42]. Беременность, являющаяся сама по себе стрессом, приводит к срыву адаптационных возможностей организма и таким биохимическим дисфункциям, как энергодифицит и нарушения белково-липидных взаимодействий. Результатом, в свою очередь, является торможение ряда ключевых ферментов окислительно-восстановительного ряда и ионного транспорта [9, 24, 42]. Эти изменения самым тесным образом связаны с внутриутробной гипоксией, инфицированием и метаболическими дефектами плода [58]. Неко-

торые авторы полагают, что предупреждение инфекции может снизить риск развития ДЦП [6, 21].

В то же время в работе R.W.Sutter, R.Prevots, S.L.Cochi (2000) указывается, что в мире в результате применения живых полиомиелитных вакцин на 82% снизилась заболеваемость полиомиелитом, но в 6,5 раз возросло число неполиомиелитных паралитических заболеваний. На основании собственных данных, эти авторы предлагают комбинировать убитые (первые две прививки) и живые вакцины (последующие).

Несомненно одно – предупреждение большинства жизнеугрожающих патологических состояний и заболеваний новорожденных должно осуществляться до рождения ребенка. Оздоровление детей должно начинаться с той почвы, на которой они являются на свет, то есть с оздоровления родителей [59].

Литература

- Phelan J.P., Kim J.O. Fetal heart rate observations in the brain-damaged Infant. *Semin Perinatol* 2000; 24: 221–9.
- Казанцев А.П., Попова Н.И. Внутриутробные инфекционные заболевания у детей и их профилактика. Л.: Медицина, 1980; 227.
- Шумская Е.А. Роль внутриутробных вирусных инфекций в этиопатогенезе церебральных поражений у новорожденных детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1989; 23.
- Cans C.H. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(6): 816–24.
- Hagberg H., Mallard C. Antenatal brain injury: etiology and possibilities of prevention. *Semin Neonatol* 2000; 5(1): 41–51.
- Wheater M., Rennie J.M. Perinatal Infection is an Important Risk Factor for Cerebral Palsy in very-low-birth weight Infants. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(6): 364–7.
- Богданова Н.М. Развитие детей раннего возраста с внутриутробным заражением (инфицированием). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1996; 25.
- Черешнев В.А., Морозова А.А. Экологические аспекты возникновения вирусносительства. Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии М., 1998; 212–7.
- Лозовская Л.С., Баканов М.И., Васильева Е.М. и соавт. Взаимосвязь между активностью вирусной инфекции и биохимическими нарушениями в крови у детей с поражением нервной системы и детским церебральным параличом. Информационное письмо 1999; 5: 10.
- Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и соавт. Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети. Вопросы современной педиатрии 2002; 1(4): 9–13.
- Ойфа А.И. Состояние проблемы вирусной природы психических заболеваний. Социальная и клиническая психиатрия 1994; 4(4): 146–55.
- McFarlin D.E., Koprowski H. Neurological disorders associated with HTLV-1. *Curr Top Microbiol Immunol* 1990; 160: 100–19.
- Зуев В.А. Персистенция вируса гриппа. В кн.: Проблемы инфектологии. Под ред. С.В.Прозоровского. М.: Медицина, 1991; 220–4.
- Lai M.M.C. Genetic recombination in RNA Viruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. Ed. J.J.Holland. Berlin: Springer-Verlag, 1992; 176: 21–32.
- Kew O.M., Nottay B.K. Evolution of the oral polio vaccine strain in humans occurs by both mutation and intermolecular recombination. In: *Modern Approaches to vaccines. Molec Chemical Basis of Virus Virulence and Immunogenicity*. Ed. R.M.Chanoc. Spring Harbor: Cold, 1984; 357–62.
- Кульберг А.Я. Молекулярная иммунология. М.: Высшая школа, 1985; 287.
- Хайдер А.М. Белки вируса кори. их функции и антигенная изменчивость. Вопросы вирусологии 1996; 41(2): 72–4.
- Маркушин С.Г. Генетика вируса кори. Вопросы вирусологии 1996; 41(2): 70–2.
- Pasternac C.A. Viruses as Toxins. *Arch Virol* 1987; 93: 169–84.
- Hirata F. Receptor mediated cascade of phospholipid metabolism. In: *Phospholipids in the nervous system*. Eds. L.A.Horrocks et al. N.Y.: Raven Press, 1985; 2: 99–105.
- Nelson K.B., Dambrosia J.M., Grether J.R., Phillips T.M. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998; 44(4): 665–7.
- Поляк Р.Я., Войцеховский Б.Л., Дубровина Т.Я. и соавт. Управление вирусным процессом в свете новых представлений о молекулярной природе патогенеза инфекции. В кн. Проблемы медицины сегодня и завтра. СПб., 1990; 97–8.
- Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. М.: Медицина, 1991; 255.
- Лозовская Л.С., Петричук С.В., Зубкова И.А. Нарушение биоэнергетики лимфоцитов периферической крови при взаимодействии с вирусом in vitro. Теоретические и прикладные аспекты молекулярной биологии. М., 1991; 118.
- Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной систем. Новосибирск, 1991; 167.
- Saxena S.K., Singh A., Mathur A. Antiviral effect of nitric oxide during Japanese encephalitis virus infection. *Int J Exp Pathol* 2000; 81(2): 165–72.
- Van Wagen S., Reder V. Regulation of neuronal growth cone filopodia by nitric oxide depends on soluble guanylyl cyclase. *J Neurobiol* 2000; 46(3): 206–19.
- Болдырев А.А. Функциональная активность Na, K-АТФазы тканей в норме и при патологии. Украинский Биохимический Журнал 1992; 64(5): 3–10.
- Grether J.K., Nelson K.B. Maternal Infection and Cerebral Palsy in infants of normal Birth Weight. *JAMA* 1997; 278(3): 207–11.
- Кассиль В.Г., Отеллин В.А., Хожай Л.И., Костин В.Б. Критические периоды развития головного мозга. Российский Физиологический Журнал 2000; 86(11): 1418–25.
- Simon M.A., Ilynskii P.O., Baskin G.B., et al. Association of simian virus 40 with a Central Nervous System Lesion Distinct from Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Macaques with AIDS. *Am J Pathol* 1999; 154(2): 437–46.
- Wong P.K.Y. Maloney murine leukemia virus temperature sensitive mutants: a model for retrovirus – induced neurological disorders. *Curr Top Microbiol Immunol* 1990; 160: 29–60.
- Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М.: Медицина 1996; 382.
- Harberg H., Mallard C. Antenatal brain injury: an etiology and possibilities of prevention. *Semin Neonatol* 2000; 5: 41–51.
- Дудник Л.В., Вискна Л.М., Майоро А.Я. Перекисное окисление липидов и его связь с изменением состава и антиокислительных свойств липидов при коматогенных формах острого гепатита В. Вопросы медицинской химии 2000; 46(6): 597–609.
- Kister G.S. Морфология и механизмы развития перинатальных и пренатальных вирусных инфекций. Пренатальные и перинатальные инфекции, отчет ВОЗ. Дания, Копенгаген, 1988; 3–20.
- Rose N.R. Основные аспекты аутоиммунного заболевания. В кн. Механизмы иммунопатологии. Под ред. С.Коен. М.: Медицина 1983; 165–80.
- Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммунология репродукции. Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. М., 1998; 645–54.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: изд. ВНИРО, 1995; 218.

40. Васильева Е.М. Биохимические изменения структурно-функциональной организации мембран эритроцитов и состава плазмы крови при детском церебральном параличе. Автореф. дисс.... д-ра биол. наук. М., 2002: 37.
42. Семенов Б.Ф., Варгин В.В., Семенова И.Б. Вирсиндуцированные вторичные иммунодефициты и их патогенетическое значение. Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. М., 1998. 208–12.
42. Васильева Е.М., Лозовская Л.С., Зубкова И.В. и соавт. Здоровье матери – здоровье ребенка: анализ на примере детского церебрального паралича. Этиологическая связь с врожденной вирусной инфекцией. В сб. «Здоровье в XXI веке». Тула, 2000. 28–31.
43. Медуницын Н.В. Побочное действие медицинских иммунобиологических препаратов. В кн. Актуальные проблемы создания и применения иммунобиологических препаратов для диагностики и профилактики инфекционных болезней. Пермь, 1993: 1: 54–66.
44. Белокрылов Г.А. Пептиды тимуса в регуляции иммунной системы. Иммунофизиология. Под ред. Е.А. Корневой. СПб.: Наука, 1993: 320–67.
45. Weigent D.A., Blaloe J.E. Interaction between the neuroendocrine and immune systems: common hormones and receptors. Immunol Res 1987; 100: 79–108.
46. Картыза Е.И., Киклевич И.Е., Ермоленко М.Н., Свиридов О.В. Стимулирующее и ингибирующее действие индивидуальных транспортных белков сыворотки крови на связывание тиреоидных гормонов с плазматическими мембранами плаценты человека. Биохимия 1993; 58(2): 285–94.
47. Городецкая И.В., Кирпиченко Н.И., Кирпиченко О.И. Влияние малых доз тиреоидных гормонов на активность протеиназ при иммобилизационном стрессе. Вопросы медицинской химии 2000; 46(5): 519–20.
48. Подколзин А.А., Донцов В.И. Иммуитет и микроэлементы. М., Медицина, 1994. 144.
49. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии. Вестник РАМН 2000; 9: 3–12.
50. Ван В.Ч., Ван Л.В., Шмидт И.Р. Варианты энергетического дисбаланса как типовые пато- и саногенетические реакции при заболеваниях нервной системы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2000; 129(3): 252–5.
51. Трошин В.М., Радаева Т.М., Халецкая О.В. Перинатальные и перинатальные поражения нервной системы у детей. Нижний Новгород, 1992. 30.
52. Vannucci R.C. Experimental biology of Cerebral Hypoxia-Ischemia: relation to prenatal Brain Damage. Pediatric Res 1990; 27: 317–26.
53. Eschenbach D.A. Amniotic fluid infection and cerebral palsy. Focus on the fetus. JAMA 1987; 278(3): 247–8.
54. Blanco G., Xie Z.J., Mercer R.W. Functional expression of the α 2 and α 3 isoforms of the Na, K-ATPase in baculovirus – infected insect cells. Proc Natl Acad Sci 1993; 90(5): 1824–8.
55. Левченкова В.Д. Патогенетические основы формирования детского церебрального паралича. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2001: 39.
56. Выдворец С.В., Андрущенко Е.В. Метаболические и биоэнергетические нарушения при компенсаторных гипоксических эритроцитозах и возможные пути их коррекции. В кн. Нарушения биоэнергетики в патологии и пути ее восстановления. М., 1993. 203–6.
57. Крыжановская Л.А., Мичурина И.Г. Анемия беременных и ее влияние на здоровье детей первого года жизни. Русско-японский Медицинский симпозиум. Хабаровск, 1998: 117.
58. Felix J.F., Badawi N., Kurinzuk J.J., et al. Birth defects in children with newborn encephalopathy. Dev Med Child Neurol 2000; 42: 803–8.
59. Sutter R.W., Prevots R., Cochi S.L. Poliovirus vaccines. Pediatric Clin 2000; 47: 287–308.

ЭНТЕРОФУРИЛ

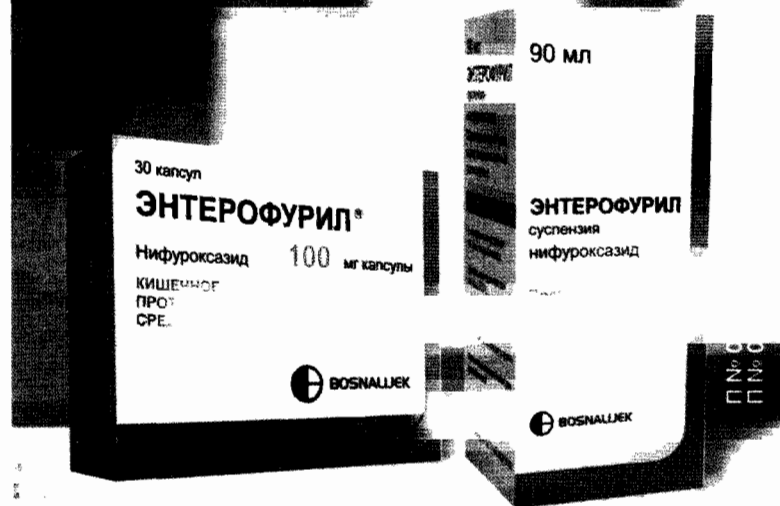
суспензия / капсулы

Безопасен для детей грудного возраста, может применяться со 2-го месяца жизни

Не нарушает равновесия нормальной флоры кишечника

Важнейшая составляющая терапии диареи

Не имеет альтернатив в период установления причины диареи



Кардинальное лечение диарей у детей и взрослых



Представительство в России:
117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 16, корп. 2, оф. 321
E-mail: info@bosnalijek.ru • www.bosnalijek.ru