

# Лечебная эффективность церебролизина при бактериальных гнойных менингитах у детей

Н.В. Скрипченко, Ю.А. Росин, М.В. Иванова,  
А.А. Вильниц, В.В. Карасев

ФГУ НИИ детских инфекций Росздрава,  
Санкт-Петербург

## Введение

Более 30 лет в НИИ детских инфекций проблема бактериальных гнойных менингитов (БГМ) у детей является приоритетной и не только потому, что в структуре нейроинфекций они составляют до 32 %, но и потому, что у реконвалесцентов частота органического поражения ЦНС с последующей интеллектуальной недостаточностью остаётся высокой, достигая 52–78 % в зависимости от этиологии заболевания [6, 10]. На течение и исход БГМ существенное влияние оказывает, с одной стороны, выраженность интратекального воспаления, обуславливающего гемо-ликвороциркуляторные и ишемические нарушения мозга, с другой – бактерицидные свойства цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), опосредованные собственными защитными молекулами, такими как иммуноглобулины, интерферон, компоненты системы комплемента, поступающими в ЦСЖ в результате повышения проницаемости ГЭБ [8, 9]. Известно, что ЦСЖ представляет собой биологически активную среду, в состав которой входят как белковые компоненты, такие как высокомолекулярные пептиды, гипоталамические гормоны и др., так и низкомолекулярные пептиды [1]. Высокомолекулярные белковые компоненты в ЦСЖ выполняют функции ферментативного катализа, транспорта, иммунологической защиты, гуморальной регуляции, а пептиды (низкомолекулярные компоненты) осуществляют регуляцию взаимодействия нервной и иммунной систем, контролируют процессы боли и анальгезии, двигательные и эмоциональные функции [9]. Как высокомолекулярные, так и низкомолекулярные компоненты во взаимосвязи поддерживают интратекальный гомеостаз и функциональную активность ЦНС. Следует отметить, что ведущая роль в поддержании нормальных физиологических условий, происходящих в ЦНС, также принадлежит глутаминовой кислоте, которая синтезируется непосредственно в ткани мозга, и её производным – глутамину и ГАМК. По изменению уровня этих аминокислот косвенно можно судить о характере и степени нарушений, происходящих в ЦНС. Содержание в ЦСЖ таких аминокислот, как глутаминовая кислота и глутамин, значительно изменяется при БГМ [2]. Одной из важных биологических функций глутаминовой кислоты является её участие в детоксикации аммиака, связываясь с которым она переходит в глутамин, не ока-

зывающий токсического влияния на мозг. В работе А.В. Буряковой (1973) доказано, что определение глутамина в ЦСЖ является показателем насыщения нервной системы аммиаком, а введение глутаминовой кислоты и её производных (церебролизина) с лечебной целью при патологических процессах в ЦНС является одним из направлений патогенетической терапии.

В настоящее время патогенез БГМ представляется следующим образом [1, 6, 8]. В результате бактериальной инвазии через слизистые назофарингеального тракта и последующей бактериемии и токсинемии, обусловленных гибелью микроорганизмов, развивается гиперпродукция цитокинов стимулированными клетками эндотелия мозговых сосудов, микроглии, астроцитов. Цитокины, с одной стороны, активируют фосфолипазу А<sub>2</sub> и рецепторы адгезии на эндотелии, что приводит к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и проникновению лейкоцитов, белков в ЦСЖ, с другой, повреждая церебральный микроваскулярный эндотелий, запуская цикл арахидоновой кислоты с её метаболитами (лейкотриен В<sub>4</sub>, простагландины), индуцируя хемотаксис, способствуют воспалению в ЦСЖ, повышению ВЧГ, развитию вазогенного отёка головного мозга (ОГМ), церебрального васкулита. Следствием этих патологических процессов является снижение церебрального кровотока и мозговой перфузии, приводящих к острой ишемии и метаболическим нарушениям с накоплением внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>, свободных радикалов, оксида азота, продуктов протеолиза и катаболизма, которые способствуют развитию цитотоксического ОГМ, что ещё больше нарушает цереброваскулярную ауторегуляцию, усугубляет ишемию и вызывает повреждение мозговой ткани, гибель нейронов и апоптоз. Следствием этих патобиохимических и патофизиологических процессов является усиленное поступление в ЦСЖ высоко- и низкомолекулярных пептидов, действие которых, с одной стороны положительно и направлено на устранение токсинов микроорганизмов, патологических продуктов метаболизма, регуляцию кровотока и трофику нервной ткани, с другой – избыточное их поступление оказывает не компенсаторное, а повреждающее действие, способствуя чрезмерному, неконтролируемому воспалению, отёку головного мозга, повреждению мозговой паренхимы [1, 6, 9]. Исходя из этого, одним из эффективных и перспективных патогенетических методов лечения пациентов с БГМ может быть применение нейротропекторов, которые предотвращают развитие тяжёлых и необратимых повреждений нейронов. Одним из препаратов, обладающих выраженной нейротропективной активностью, является церебролизин, который применяется в клинике нейроинфекций НИИ детских инфекций уже более 30 лет. В настоящее время доказано, что пептидная фракция церебролизина проявляет нейрон-специфическую нейротрофическую активность [3, 4]. Нейротрофические факторы представляют собой секреторные белки, действующие непосредственно на нейроны. Фактор роста нервов – белок, стимулирующий рост нейронов, отличается специфическим действием на холинергические нейроны базальных отделов переднего мозга. В эксперименте доказано, что действие церебролизина сходно с эффектом фактора роста нервов, поскольку он увеличивает переживание и реакцию спайтинга нейронов ствола мозга. Вместе с тем церебролизин стимулирует в мозге аэробный метаболизм, что сопровождается активизацией белкового синтеза и функций ионных насосов, причём данный эффект строго специфичен для мозга [5]. Не мало важным является то, что церебролизин, как пептидный препарат, имеет такие преимущества, как ор-

ганотропность, адресность, эффективность, нормализующее воздействие на нейрометаболизм, совместимость со всеми медикаментозными средствами, минимальное напряжение обмена веществ (оптимальная фармакокинетика), отсутствие побочных эффектов и противопоказаний. Это явилось основанием для широкого практического применения церебролизина, в частности, при артериальной гипертензии и атеросклерозе, ишемическом инсульте, деменции, дисциркуляторной энцефалопатии, минимальной мозговой дисфункции у детей, черепно-мозговой травме, диабетической нейропатии [3, 5, 10]. При данной патологии доказана эффективность раннего применения церебролизина в комплексной терапии. Однако в лечении нейроинфекций значение церебролизина до настоящего времени не уточнено, что и определило необходимость данной работы.

Цель настоящего исследования – оценить при бактериальных гнойных менингитах у детей лечебную эффективность церебролизина, применяемого в период ранней реконвалесценции.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 111 детей, больных менингококковой инфекцией (МИ) и БГМ, в возрасте от 1,5 мес. до 14 лет, поступивших на лечение в отделение реанимации и интенсивной терапии НИИ детских инфекций, а в последующем состоящих на диспансерном учёте поликлиники института в течение трёх лет. Из 73 больных МИ у 50 (72,6 %) диагностирована смешанная форма, у 9 (12,3 %) – менингококцемия, у 11 (15,1 %) – менингит. Тяжёлое течение было у 28 пациентов (38,4 %), гипертоксическое – у 45 (61,6 %). Из 38 детей с БГМ неменингококковой этиологии преобладали больные с пневмококковым (ПМ) – 15 и гемофильным (ГМ) – 10 чел. менингитом, в 2 случаях – другой этиологии, в 11 – неуточнённой. У 12 пациентов (11 %) заболевание имело затяжной характер. Детей до 3 лет было 79 (71,2 %), из них до 1 года – 43 ребёнка (54,5 %).

Лечение детей с МИ и БГМ начиналось с момента поступления больных в ОР и включало комплексную общепринятую этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. Этиотропная терапия МИ включала применение пенициллина из расчёта 300–500 тыс.ед/кг массы тела, а при БГМ другой этиологии – также антибиотики пенициллинового ряда из расчёта 200–300 ед/кг массы тела, при подозрении на гемофильный менингит – цефалоспорины III поколения (100–200 мг/кг массы тела) с дальнейшей коррекцией химиопрепаратов по чувствительности к выделенному возбудителю. Длительность антибактериальной терапии при менингококковом менингите составила в среднем  $10,4 \pm 1,32$  дня, а при менингитах другой этиологии –  $14,6 \pm 1,15$  дней. Патогенетическая терапия при БГМ включала дезинтоксикационную, дегидратационную терапию, коррекцию водно-электролитных и метаболических нарушений, а также комплекс лечебных мероприятий по снижению и ликвидации ВЧГ, нормализации нейрометаболизма (пираретам) и мозгового кровотока (трентал).

Для суждения о терапевтической эффективности церебролизина в периоде ранней реконвалесценции БГМ проведено сравнение клинко-лабораторных показателей в двух группах, достоверно сопоставимых по этиологии, возрасту и тяжести заболевания. Первая основная группа (53 чел.) – пациентам после окончания интенсивного лечения с 10–14 дня дополнительно к комплексной терапии, включающей ноотропы, сосудистые препараты, дегидратационные средства, применяли церебролизин, вторая группа сравнения (46 чел.) –

пациенты получали комплексную терапию без церебролизина в период ранней реконвалесценции. Церебролизин назначался внутримышечно, ежедневно в дозе 0,1 мл на кг массы тела 1 раз в день в течение 10 дней. Оценка терапевтической эффективности церебролизина проводилась на основании динамики общемозговых, менингеальных, очаговых неврологических симптомов и сравнения исходов заболевания путём мониторинга клинического анализа крови, определения фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ), изучения их функциональной активности в «спонтанном» и «стимулированном» НСТ (нитросиний тетразолий)-тесте и ЛКТ (лизосомально-катионном)-тесте: при поступлении, на 5–7-е сутки (до введения церебролизина) и на 20-й день (после курса церебролизина). Постановку тестов проводили как в крови, так и в ликворе. Всем пациентам осуществляли ЭЭГ, эхо-ЭГ до и после курса комплексной терапии и при дополнительном применении церебролизина.

### Результаты и обсуждение

Особенности течения и исходов БГМ у детей, получавших комплексную терапию и дополнительно церебролизин.

У всех пациентов течение БГМ было тяжёлым за счёт выраженных симптомов интоксикации, общемозговых и менингеальных проявлений. При МИ, протекающей с поражением мягких мозговых оболочек, заболевание начиналось остро, с подъёма температуры тела до 38–39 °С, нарастания симптомов интоксикации, через 12–24 часа у 2/3 пациентов появлялась мелкоточечная геморрагическая сыпь, которая сочеталась с розеолезной, полиморфной с аллергическим компонентом. Звёздчатая геморрагическая сыпь была у половины больных. Очаговая неврологическая симптоматика при менингококковом менингите проявлялась «мерцанием» очаговых симптомов в виде гемисиндрома, пареза черепно-мозговых нервов, патологических рефлексов. В 61,6 % случаев МИ протекала с симптомами инфекционно-токсического шока 1–2 степени. В ликворе имел место нейтрофильный плеоцитоз в среднем  $7286 \pm 211,4$  клеток в 1 мкл, протейноракия в среднем  $3,66 \pm 1,71$  г/л с колебаниями от 1,0 до 6,6 г/л. Изменения в периферической крови характеризовались лейкоцитозом в среднем до  $20 \times 10^9$ /л, сдвигом лейкоцитарной формулы влево до 15 % палочкоядерных форм у 39 больных, до 55 юных – у 25 детей. Тогда как при пневмококковом и гемофильном менингите у половины пациентов заболевание проявлялось симптомами менингоэнцефалита. В половине наблюдений в клинике преобладали симптомы ОГМ, проявлявшиеся нарушением сознания различной степени от сомноленции до комы. У 40 % больных в первые сутки на туловище и конечностях выявлялась необильная мелкопятнистая и геморрагическая сыпь. Ригидность мышц затылка отмечалась у 95 % больных и была особенно выражена на 2–4 сутки от начала болезни. Очаговая неврологическая симптоматика в остром периоде менингита определялась в 28 % случаев и была обусловлена такими осложнениями, как отёк-набухание головного мозга (45 %), синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (36 %), инфаркт мозга (8,9 %), субдуральный выпот (7,4 %). У 16 пациентов (16 %) с поступлением в стационар заболевание дебютировало судорожным синдромом. В двух случаях при пневмококковом менингите с момента поступления в стационар установлена острая нейросенсорная тугоухость III–IV степени. Следует отметить, что при сопоставлении длительности клинических проявлений БГМ у детей, получавших комплексную тера-

**Таблица 1. Сопоставление длительности клинических проявлений БГМ у детей, получавших комплексную терапию (2 группа сравнения), дополнительно к ней церебролизин (1 основная группа) (М ± m)**

| Клинические проявления, дни  |               | 1-я группа<br>(n = 53) | 2-я группа<br>(n = 46) |
|------------------------------|---------------|------------------------|------------------------|
| Интоксикация                 |               | 8,8 ± 0,41             | 8,3 ± 0,57             |
| Лихорадка                    |               | 7,1 ± 0,34             | 7,1 ± 0,45             |
| Симптомы                     | Общемозговые  | 4,7 ± 0,02             | 4,8 ± 0,05             |
|                              | Менингеальные | 9,0 ± 0,05             | 9,2 ± 0,01             |
| Нормализация                 | Кровь         | 15,6 ± 0,31*           | 21,3 ± 0,57            |
|                              | Ликвор        | 10,5 ± 0,45            | 10,2 ± 0,84            |
| Длительность лечения (общая) |               | 21,4 ± 0,25*           | 27,5 ± 0,94            |

**Примечание.** \* – показатели, достоверно отличающиеся от таковых у детей 2-й группы

**Таблица 2. Результаты катamnестического наблюдения за реконвалесцентами БГМ, не получавших (2-я группа) и получавших (1-я группа) в комплексной терапии церебролизин (М ± m)**

| Катамнез через 6 мес. – 1 год |                            | 1-я группа<br>(n = 22) | 2-я группа<br>(n = 34) |
|-------------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|
| Выздоровление                 | n                          | 16                     | 15                     |
|                               | %                          | 72,7 ± 1,17*           | 44,1 ± 2,93            |
| Синдромы                      | Церебрастенический         | n                      | 4                      |
|                               |                            | %                      | 18,1 ± 2,61*           |
|                               | Гипертензионный            | n                      | 8                      |
|                               |                            | %                      | 23,5 ± 1,93            |
|                               | Органических нарушений     | n                      | 11                     |
|                               |                            | %                      | 32,4 ± 2,5             |
|                               | Симптоматическая эпилепсия | n                      | 2                      |
|                               |                            | %                      | 5,9 ± 0,02             |

**Примечание.** \* – показатели, достоверно отличающиеся от таковых у детей 1-й группы.

пию (2-я группа сравнения), дополнительно к ней церебролизин (1-я основная группа) установлено, что при включении в терапию церебролизина у детей основной группы имела место более быстрая нормализация крови (15,6 ± 0,31 дня), чем в группе сравнения (21,3 ± 0,57 дня), и достоверно сокращалась продолжительность пребывания больных в стационаре до 21,4 ± 0,25 дней за счёт более благоприятного течения заболевания (в группе сравнения – койко-дни составили 27,5 ± 0,94 дней) (табл. 1).

Анализ катamnестического наблюдения в течение 6 мес.–1 года показал, что в группе детей, получавших комплексную терапию, из 34 были практически здоровы 15 (44,1 %); церебрастенический синдром отмечался у 17 (50,9 %), гипертензионный – у 8 (23,5 %), органические нарушения были в 11 случаях (32,4 %), у двух детей (9,1 %) развилась симптоматическая эпилепсия. В группе больных, получавших в период ранней реконвалесценции церебролизин, в катамнезе выявлено достоверное уменьшение числа резидуальных неврологических последствий по сравнению с пациентами, получавшими комплексную терапию (табл. 2). Обследование их в катамнезе выявило достоверное снижение частоты церебрастенического и гипертензионного синдромов, органические нарушения встречались в 3,7 раза реже, причём процент выздоровления без остаточных явлений был выше в группе, получавших церебролизин (72,7 %), чем в группе сравнения (44,1 %). Следует отметить, что ни у одного пациента основной группы не наблюдалось симптоматической эпилепсии, тогда как в группе сравнения она имела место у двух детей (5,9 %). Никаких побочных эффектов при введении церебролизина отмечено не было, переносимость препарата была хорошей.

Не исключено, что в условиях гнойного интракranального воспаления, когда имеет место высокая проницаемость ГЭБ, церебролизин, содержащий биологически активные аминокислоты и пеп-

тиды с низким молекулярным весом, особенно хорошо проникает в ЦНС. За счёт содержания аминокислот, в частности, глютаминовой кислоты, препарат обладает детоксицирующим действием на аммиак, что уменьшает церебральные нарушения. Кроме того, биологически активные пептиды церебролизина индуцируют нейрональную дифференцировку, обеспечивают долговременное переживание и поддерживают регенерацию нейронов, а также защищают их от ишемических и токсических повреждений, возможно, за счёт предотвращения образования свободных радикалов. Препарат также оказывает антиапоптотический эффект. С этим может быть связано и противовоспалительное действие препарата. Вместе с тем, церебролизин стимулирует в мозге аэробный метаболизм, что сопровождается активацией белкового синтеза и функций ионных насосов. За счёт этого уменьшаются нейрональные повреждения, вызванные ишемией и гипоксией мозга из-за бактериального воспаления. Кроме того, пролонгированное благоприятное влияние церебролизина на регенерацию нейронов связано со способностью этого препарата ускорять дифференциацию нервных клеток и процесс формирования их отростков, увеличивать количество дендритных шипиков и плотность самих дендритов, стимулируя тем самым нейрогенез и оказывая положительное влияние на синаптическую пластичность. Важным следствием нейрональной пластичности, а именно увеличения площади отростков дендрита и числа синапсов на нейроне является повышение потребности в росте окружающей глии, в частности астроцитарной, и в васкуляризации. В этих процессах задействованы физиологически активные пептиды и нейротрофические ростовые факторы, содержащиеся в церебролизине. Именно эти нейротрофические факторы регулируют рост и дифференцировку нейронов в развивающихся системах и обеспечивают их функциональную стабильность, а также защищают чрезмерно чувствительные нейрональные структуры от повреждения.

**Влияние церебролизина на лейкоцитарную формулу крови больных БГМ**

Для оценки влияния церебролизина на лейкоцитарную формулу крови проанализирована динамика показателей клинического анализа крови у 38 больных с бактериальными нейроинфекциями. При поступлении у 76 % детей в крови отмечались выраженные воспалительные изменения: лейкоцитоз (18,1 ± 0,28) × 10<sup>9</sup>/л со сдвигом влево вплоть до миелоцитов. Повышено содержание палочкоядерных форм 30 ± 0,61 %, отмечалась относительная лимфоцитопения 14 ± 0,38 %, резко ускоренная СОЭ 40 ± 0,68 мм/час. У 24 % пациентов на фоне тяжёлого общего состояния в крови были умеренные воспалительные изменения при нормальном количестве лейкоцитов или же тенденции к лейкоцитопении. В результате включения в комплексную терапию БГМ церебролизина выявлены: статистически достоверное снижение общего лейкоцитоза в среднем до (7,1 ± 0,09) × 10<sup>9</sup>/л, палочкоядерного сдвига до 5 ± 0,11 %, прироста числа ЛФ (в среднем до 54 ± 0,61), уменьшение СОЭ до 11 ± 0,15 мм/час (табл. 3).

Достоверная нормализация данных показателей в основной группе наступала к 20-у дню, тогда как в группе сравнения на 20-й день болезни, хотя и отмечены достоверные положительные сдвиги в сторону уменьшения воспалительных процессов в крови, однако сохранялась лимфоцитопения (35,0 ± 0,41) и ускоренное СОЭ (18,0 ± 0,12 мм/час), что указывает на торпидную обратную динамику гематологических показателей и наличие транзи-

| Таблица 3. Динамика показателей периферической крови у больных (n = 38) бактериальными гнойными менингитами, получавших церебролизин (M ± m) |                          |                                            |                          |                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|
| Показатели                                                                                                                                   | Сроки обследования       |                                            |                          |                                               |
|                                                                                                                                              | 10-й день болезни,       |                                            | 20-й день болезни,       |                                               |
|                                                                                                                                              | группа сравнения, n = 16 | основная группа, n = 22 (до церебролизина) | группа сравнения, n = 16 | основная группа, n = 22 (после церебролизина) |
| Лц × 10 <sup>9</sup> /л                                                                                                                      | 10,2 ± 0,20              | 11,3 ± 0,23                                | 13,1 ± 0,15**            | 7,1 ± 0,09**                                  |
| Пал., %                                                                                                                                      | 8,6 ± 0,13               | 9,0 ± 0,11                                 | 6,0 ± 0,12**             | 5,0 ± 0,11**                                  |
| Сегм., %                                                                                                                                     | 56,1 ± 0,36              | 53,0 ± 0,49                                | 43,0 ± 0,27**            | 51,0 ± 0,49**                                 |
| ЛФ, %                                                                                                                                        | 31,1 ± 0,31              | 29,0 ± 0,27                                | 35,0 ± 0,41              | 54,0 ± 0,61**                                 |
| СО <sub>2</sub> , мм/час                                                                                                                     | 25,0 ± 0,44              | 27,0 ± 0,49                                | 18,0 ± 0,12**            | 11,0 ± 0,15**                                 |
| Примечание. ** – показатели, достоверно отличающиеся от таковых предыдущего исследования в соответствующей группе.                           |                          |                                            |                          |                                               |

| Таблица 4. Динамика показателей функциональной активности НГ в крови у больных БГМ, получивших комплексную терапию (2-я группа сравнения)                                                                                                           |             |             |              |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------|---------------|
| Показатели                                                                                                                                                                                                                                          | Число детей | Кровь       |              |               |
|                                                                                                                                                                                                                                                     |             | исходные    | 5–7-й день   | 15–20-й день  |
| ФА, %                                                                                                                                                                                                                                               | 11          | 66,0 ± 2,09 | 69,0 ± 1,18  | 78,0 ± 2,09** |
| ИФ, усл.ед                                                                                                                                                                                                                                          | 11          | 6,5 ± 0,24  | 6,7 ± 0,16   | 7,4 ± 0,17**  |
| Сп. НСТ-тест, %                                                                                                                                                                                                                                     | 11          | 30,0 ± 2,09 | 25,0 ± 1,91* | 18,0 ± 1,90** |
| Ст. НСТ-тест, %                                                                                                                                                                                                                                     | 5           | 40,6 ± 1,38 | 29,2 ± 0,65* | 20,6 ± 0,64** |
| ЛКТ-тест, СЦК, усл.ед                                                                                                                                                                                                                               | 11          | 1,56 ± 0,03 | 1,67 ± 0,02* | 1,77 ± 0,02** |
| Примечание. * – показатели, достоверно отличающиеся от исходных; ** – показатели, достоверно отличающиеся от таковых предыдущего исследования. Для моделирования фагоцитарных реакций <i>in vitro</i> использована взвесь золотистого стафилококка. |             |             |              |               |

| Таблица 5. Динамика показателей функциональной активности НГ в крови больных БГМ, получавших комплексную терапию с церебролизином (1-я основная группа)                                                                                             |             |             |                               |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Показатели                                                                                                                                                                                                                                          | Число детей | Кровь       |                               |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                     |             | исходные    | 5–7-й день (до церебролизина) | 15–20-й день (после церебролизина) |
| ФА, %                                                                                                                                                                                                                                               | 10          | 64,7 ± 1,57 | 79,5 ± 0,70*                  | 87,2 ± 0,58***                     |
| ИФ, усл.ед                                                                                                                                                                                                                                          | 10          | 6,4 ± 0,12  | 8,1 ± 0,22*                   | 9,5 ± 0,12**                       |
| Сп.НСТ-тест, %                                                                                                                                                                                                                                      | 10          | 30,0 ± 0,63 | 15,8 ± 0,24*                  | 8,9 ± 0,21**                       |
| Ст.НСТ-тест, %                                                                                                                                                                                                                                      | 5           | 41,3 ± 1,56 | 34,4 ± 0,83*                  | 22,5 ± 1,12**                      |
| ЛКТ-тест, СЦК, усл.ед                                                                                                                                                                                                                               | 10          | 1,53 ± 0,04 | 1,74 ± 0,07*                  | 1,95 ± 0,08**                      |
| Примечание. * – показатели, достоверно отличающиеся от исходных; ** – показатели, достоверно отличающиеся от таковых предыдущего исследования. Для моделирования фагоцитарных реакций <i>in vitro</i> использована взвесь золотистого стафилококка. |             |             |                               |                                    |

торного иммунодефицита, который служит причиной наложения интеркуррентных заболеваний у реконвалесцентов нейроинфекций. Возможно, за счёт того, что церебролизин препятствует патологической активации клеток микроглии и индук-

ции астроглиоза, ослабляются процессы высвобождения этими клетками воспалительных цитокинов, таких как IL-1a, IL-1b, IL-6 и др., в связи с чем уменьшается воспаление. Достоверная нормализация числа иммунокомпетентных клеток лимфоцитов при применении церебролизина, вероятно, связана с наличием пептидов, оказывающих иммунокорректирующее действие на центральные органы иммуногенеза.

Влияние церебролизина на показатели неспецифической резистентности у больных бактериальными нейроинфекциями

Основные клеточные факторы неспецифической резистентности по показателям фагоцитарной активности НГ, индексу фагоцитоза, НСТ- и ЛКТ-тестам в периферической крови исходно и в динамике заболевания у больных различных групп представлены в таблицах 4 и 5. У всех больных БГМ при поступлении в клинику выявлено относительное умеренное снижение показателей фагоцитоза НГ в крови: ФА – до 66 ± 2,09 %, ИФ – до 6,5 ± 0,24 ед. (см. табл. 4). Фагоцитоз носил незавершённый характер, что является следствием диссоциации процессов поглощения и переваривания, когда наряду с повышением числа поглощаемых фагоцитами бактерий в клетках быстро возникает дефицит ферментов, необходимых для их полного уничтожения. О наличии воспалительного процесса свидетельствовало повышение показателей спонтанного (сп) НСТ-теста до 30 ± 2,09 % при БГМ, в отличие от 10–15 % (в норме). У некоторых больных этот показатель повышался до 54–68 %, что являлось отражением более активной реакции НГ на внедрение чужеродного антигена и свидетельствовало об имеющихся резервах повышения функциональной активности фагоци-

| Информация о препарате                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ЦЕРЕБРОЛИЗИН (ЗБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х.)<br>Раствор для инъекций                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>СОСТАВ</b><br>В 1 мл водного раствора препарата содержится 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, аминокислот). Активная фракция Церебролизина представлена пептидами, молекулярный вес которых не превышает 10 тыс. Да.                                                                                                                                  | стояниях (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, осложнения нейрохирургических операций) Церебролизин рекомендуется вводить в виде капельных инфузий в ежедневной дозе 10–60 мл в 100–250 мл физиологического раствора в течение 60–90 минут. Продолжительность курса – 10–25 дней. В резидуальном периоде мозгового инсульта и травматического повреждения головного и спинного мозга препарат назначается внутривенно по 5–10 мл в течение 20–30 дней. При психоорганическом синдроме и депрессии – внутривенные инфузии по 5–10 мл в течение 20–25 и 10–15 дней соответственно. |
| <b>ПОКАЗАНИЯ</b><br>Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга, хроническая цереброваскулярная патология, задержка умственного развития у детей, расстройства, связанные с дефицитом внимания у детей; в комплексной терапии эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам. | При болезни Альцгеймера, деменции сосудистого и сочетанного альцгеймеровско-сосудистого генеза рекомендуемые дозировки составляют 20–30 мл в 100–200 мл физиологического раствора, на курс лечения – 20 инфузий.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ</b><br>Применяется только парентерально в виде в/мышечных инъекций и в/венных инфузий. Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Стандартная продолжительность курса лечения – 4 недели (5 инъекций/инфузий в неделю, желательна – ежедневно). При острых со-              | В нейропедиатрической практике – по 1–2 мл, (до 1 мл на 10 кг массы тела) в/м ежедневно                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Разделы:</b> Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Побочные действия – см. в инструкции по применению препарата.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

**Таблица 6. Возраст-зависимые коэффициенты спектральной мощности частотных диапазонов ЭЭГ у больных БГМ**

| Частотные диапазоны | Группы больных                  |                                    |                                   | Контрольная группа (n = 40) |
|---------------------|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
|                     | Стадия компенсации ВЧГ (n = 35) | Стадия субкомпенсации ВЧГ (n = 46) | Стадия декомпенсации ВЧГ (n = 30) |                             |
| Дельта              | 0,95 ± 0,08                     | 1,16 ± 0,14                        | 1,94 ± 0,20*                      | 1,00 ± 0,11                 |
| Тета                | 1,07 ± 0,09                     | 1,25 ± 0,13                        | 0,52 ± 0,04*                      | 1,00 ± 0,09                 |
| Альфа               | 0,86 ± 0,09                     | 0,53 ± 0,07*                       | 0,23 ± 0,02*                      | 1,00 ± 0,08                 |
| Бета-1              | 1,33 ± 0,11*                    | 0,91 ± 0,14                        | 0,33 ± 0,03*                      | 1,00 ± 0,12                 |
| Бета-2              | 1,20 ± 0,19                     | 0,79 ± 0,09                        | 0,68 ± 0,08*                      | 1,00 ± 0,11                 |

Примечание. \* – достоверность отличия от контрольной группы.

тирующих клеток. Более объективно функциональный резерв НГ оценивался по величинам стимулированного (ст.) НСТ-теста, который был также повышен до  $40,6 \pm 1,38$  % при БГМ. Уровень бактерицидных катионных белков в НГ периферической крови у всех больных при поступлении существенно снижался: при БГМ до  $1,56 \pm 0,03$  ед (при норме у детей –  $1,74-1,95$  усл. ед.). В отдельных случаях средний цитохимический коэффициент (СЦК) в ЛКТ-тесте был снижен до  $1,2-1,3$  ед, что коррелировало с тяжестью течения заболевания. Подобная же закономерность в значениях показателей функциональной активности НГ наблюдалась и в ликворе. Однако в ЦСЖ исходные показатели фагоцитарной защиты оказались значительно ниже, чем в крови, и составили: при БГМ –  $58 \pm 1,90$  %,  $5,9 \pm 0,16$ ,  $0,2 \pm 0,05$  ед соответственно в связи с тем, что, по-видимому, в оболочечном пространстве активность опсоинов и фагоцитов снижена из-за особой среды. Метаболическая и секретная активность НГ ликвора была на 20–30 % выше, чем в крови, что подтверждает активность воспалительного процесса в ЦНС при менингитах. При изучении клеточных факторов защиты был выявлен параллелизм между тяжестью заболевания, выраженностью гнойного воспаления в оболочках мозга и фагоцитарной активностью НГ: при тяжёлых формах заболевания и протекающих с ИТШ I степени отмечалось умеренное снижение этих показателей в крови и ликворе.

При сопоставлении показателей неспецифической резистентности у больных бактериальными нейроинфекциями в обеих группах, установлено, что в группе сравнения при благоприятном течении заболевания происходило увеличение в крови до нормальных значений показателей фагоцитоза лишь к 25–30 дню лечения, а в ЦСЖ – к моменту её санации (см. табл. 4). В то время как в основной группе достоверное увеличение в крови до нормы показателей неспецифической резистентности имело место уже к 15–20 дню (см. табл. 5). Нельзя исключить, что составляющие пептидные компоненты церебролизина способствуют активации показателей неспецифической резистентности, по-

вышая фагоцитарную активность нейтрофилов, уровень бактерицидных катионных белков в НГ, способствуя завершённости фагоцитоза и полной санации организма от микробов.

**Влияние церебролизина на биоэлектрическую активность головного мозга у больных БГМ**

У всех 111 детей с БГМ в остром периоде имела место внутричерепная гипертензия (ВЧГ), являющаяся следствием, с одной стороны, гиперсекреции ЦСЖ вследствие бактериального воспаления, с другой – нарушения венозного оттока [7]. У 32 % пациентов с БГМ наблюдалась ВЧГ в стадии компенсации, что определялось с помощью Эхо-ЭГ. У них в ЭЭГ регистрировалась полиритмическая активность с обилием высокочастотных компонентов, без значимого повышения мощности медленных волн. Отмечалось расширение эффективной частотной полосы спектра до 11,4 Гц. Тогда как в 41 % случаев определялась ВЧГ в стадии субкомпенсации, что коррелировало с наличием в ЭЭГ диффузного нарастания медленноволновой активности со смещением пика доминирующей активности в тета- и дельта-диапазоны спектра ЭЭГ (табл. 6). При декомпенсации ВЧГ с развитием височно-тенториального вклинения в ЭЭГ на фоне полиморфной медленноволновой активности регистрировались асимметричные высокоамплитудные всплески тета-волн с более чем двукратным преобладанием по амплитуде в височных отведениях на стороне противоположного вклинения. Появление альтернирующего паттерна в виде чередующихся периодов высокоамплитудной и низкоамплитудной медленноволновой активности являлось характерным электроэнцефалографическим признаком начинающейся дислокации мозга при транстенториальном вклинении [10].

На фоне интенсивной терапии в острый период заболевания у детей с компенсированной и, особенно, субкомпенсированной ВЧГ в ЭЭГ имело место увеличение мощности альфа- и бета-диапазонов в целом более 26 %. Критерием эффективности проводимой терапии у больных с вклинением было восстановление спонтанных и вызванных флуктуаций амплитуды биоэлектрической ритмики, повышение относительной мощности бета-диапазона спектра ЭЭГ более 9 %. В периоде ранней реконвалесценции у больных с БГМ в ЭЭГ наблюдалось уменьшение выраженности генерализованной медленноволновой активности, причём у 1/4 пациентов определялись очаговые изменения в лобно-височных областях.

В результате мониторинга ЭЭГ в катамнезе через 6 мес.–1 год детей, получавших в период ранней реконвалесценции церебролизин (n = 22) и не получавших его (n = 34), установлены особенности биоэлектрической активности головного мозга с учётом преобладающего синдрома (табл. 7).

**Таблица 7. Возраст-зависимые коэффициенты спектральной мощности частотных диапазонов ЭЭГ в периоде поздней реконвалесценции (через 8 мес. от начала заболевания) у больных БГМ с учётом преобладающего синдрома, получавших (А) и не получавших (Б) церебролизин**

| Частотные диапазоны | Группы больных | Группы больных с учётом преобладающего синдрома у получавших/ не получавших церебролизин |              |              |              |               | Контрольная группа (n = 40) |
|---------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|-----------------------------|
|                     |                | 1 (n = 2/11)                                                                             | 2 (n = 2/8)  | 3 (n = 0/2)  | 4 (n = 4/17) | 5 (n = 16/15) |                             |
| Дельта              | А              | 1,25 ± 0,13                                                                              | 1,16 ± 0,02  | –            | 0,94 ± 0,02  | 1,06 ± 0,09   | 1,00 ± 0,11                 |
|                     | Б              | 1,34 ± 0,12*                                                                             | 1,19 ± 0,01  | 1,06 ± 0,01  | 0,96 ± 0,06  | 1,07 ± 0,08   |                             |
| Тета                | А              | 1,35 ± 0,13*                                                                             | 1,30 ± 0,02* | –            | 1,05 ± 0,02  | 1,10 ± 0,09   | 1,00 ± 0,09                 |
|                     | Б              | 1,42 ± 0,12*                                                                             | 1,32 ± 0,02* | 1,24 ± 0,01  | 1,08 ± 0,02  | 1,08 ± 0,08   |                             |
| Альфа               | А              | 0,66 ± 0,08*                                                                             | 0,71 ± 0,01* | –            | 0,75 ± 0,03  | 0,90 ± 0,07   | 1,00 ± 0,08                 |
|                     | Б              | 0,58 ± 0,06                                                                              | 0,69 ± 0,03* | 0,79 ± 0,02  | 0,88 ± 0,02  | 0,94 ± 0,10   |                             |
| Бета-1              | А              | 0,94 ± 0,11                                                                              | 0,74 ± 0,01  | –            | 1,06 ± 0,02  | 0,95 ± 0,11   | 1,00 ± 0,12                 |
|                     | Б              | 0,81 ± 0,09                                                                              | 0,86 ± 0,04  | 1,24 ± 0,01  | 1,18 ± 0,04  | 0,96 ± 0,09   |                             |
| Бета-2              | А              | 1,14 ± 0,12                                                                              | 0,83 ± 0,01  | –            | 1,02 ± 0,01  | 1,10 ± 0,09   | 1,00 ± 0,11                 |
|                     | Б              | 1,13 ± 0,11                                                                              | 0,98 ± 0,10  | 1,29 ± 0,02* | 1,04 ± 0,03  | 1,12 ± 0,10   |                             |

Примечания. \* – достоверность отличия (p < 0,05) от контрольной группы, 1 – синдром органических нарушений, 2 – гипертензионный синдром, 3 – эпилептический синдром, 4 – церебрастенический синдром, 5 – полное выздоровление.

Так, вне зависимости от терапии, проводимой в период ранней реконвалесценции, характерной особенностью биоэлектрической активности головного мозга у детей с органическими нарушениями в анамнезе было преобладание средне- и низкоамплитудных тета- и дельта-волн, снижение мощности альфа-диапазона, тогда как при гипертензионном синдроме во всех случаях преобладали умеренно выраженные диффузные изменения с полиритмической активностью. В спектре ЭЭГ имело место повышение относительной мощности дельта- и тета-волн, снижение относительной мощности альфа-диапазона (см. табл. 7). При мониторинге ЭЭГ головного мозга у 14 больных БГМ с эпилептическим синдромом выявлено, что по окончании острого периода в ЭЭГ у больных, получавших церебролизин, в течение 3 мес., а в группе сравнения – на протяжении 8 мес. на фоне диффузных изменений различной степени выраженности регистрировались острые волны меняющейся локализации, при гипервентиляции определялась генерализованная пароксизмальная активность. У двух детей группы сравнения через 8 и 11 мес. обнаруживались очаги эпилептиформной активности или локальные острые волны в височной и теменно-височной областях, что указывало на формирование у них симптоматической эпилепсии, тогда как у пациентов основной группы ни в одном случае не было подобных изменений биоэлектрической активности головного мозга. Данные результаты свидетельствуют о том, что церебролизин, являясь средством трофической поддержки нервных клеток и нейропротектором, обладает нормализующим эффектом на биоэлектрическую активность головного мозга и не увеличивает его пароксизмальную активность.

### Заключение

Включение церебролизина в комплексную терапию бактериальных гнойных менингитов у детей в период ранней реконвалесценции имеет высокую лечебную эффективность, что связано с его полифункциональным воздействием. Это характеризуется достоверно быстрым регрессом клинических проявлений основного заболевания, воспалительных изменений в крови, достоверным сокращением пребывания больных в стационаре. Имеет мес-

то также более благоприятное течение восстановительных процессов в периоде реконвалесценции, что проявляется достоверным возрастанием числа полностью выздоровевших, сокращением частоты церебрастенического и гипертензионного синдромов, органических нарушений в 3,7 раза, отсутствием формирования симптоматической эпилепсии. Церебролизин оказывает положительное влияние на показатели неспецифической резистентности крови. При включении церебролизина в комплекс лечения БГМ увеличения пароксизмальной активности головного мозга не выявлено. Благодаря значимой многофакторной лечебной эффективности применения церебролизина при БГМ у детей целесообразно его включение в комплекс реабилитационных мероприятий на всех этапах восстановительного процесса.

### Литература

1. Алексеева Л.А. Значение белков и пептидов цереброспинальной жидкости в клинической лабораторной диагностике и патогенезе нейроинфекционных заболеваний у детей. Автореф. дисс... докт. биол. наук, СПб, 2003; 42.
2. Бурякова А.В. Содержание глутаминовой кислоты и её производных в спинномозговой жидкости у детей с острыми нейроинфекциями. Автореф. дисс...канд.мед. наук. Л.: 1973; 16.
3. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Тиммербаева С.А. с соавт. Лечение и предупреждение расстройств познавательной функции у больных артериальной гипертензией и атеросклерозом // Тер. архив. 2001; 4: 1–8.
4. Громова О.А., Красных А.М., Гусев Е.И., Никонов А.А. Витаминная активность церебролизина // Ж-л неврологии и психиатрии. 2005; 5: 59–61.
5. Использование Церебролизина в неврологической и психиатрической практике // Сборник статей. Унтерах, 1998; 129.
6. Карасев В.В. Клинико-патогенетическое значение белково-пептидных компонентов цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах у детей. / Автореф. дисс...канд.мед.наук. СПб, 2002; 18.
7. Росин Ю.А. Биоэлектрическая активность и гемодинамика головного мозга при острых нейроинфекциях у детей: критерии диагностики и прогнозирования неврологических осложнений. Автореф. дисс. докт. мед. наук. СПб, 1999; 32.
8. Скрипченко Н.В. Применение лейкоцитарной взвеси в терапии тяжелых форм бактериальных нейроинфекций у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб, 1993; 15.
9. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные гнойные менингиты у детей. М.: Медицина, 2003; 376.
10. Тактика реабилитации и диспансеризации больных, перенесших острые нейроинфекции. Пособие для врачей / Под ред. Н.В. Скрипченко. СПб, 2005; 40.