

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕЙРОИММУННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ЭКОЛОГООБУСЛОВЛЕННЫМИ ОРГАНИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ В ПРОЦЕССЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

Н. В. Говорин, Т. П. Злова, В. В. Ахметова

*Читинская государственная медицинская академия*

Последние годы в нашей стране, как и во всем мире, наблюдается неблагоприятная экологическая обстановка со значительным ростом патогенных выбросов радиационного, химического и другого характера. Высокий уровень техногенного загрязнения окружающей среды рассматривается в качестве одной из причин стойкой тенденции роста распространенности психических заболеваний среди всех возрастных групп (16, 18), в том числе и детей (7, 11, 15, 19).

Существует ряд исследований о взаимосвязях в функционировании нервной и иммунной систем – с одной стороны, разрушение или недоразвитие мозговых структур сопровождается иммунодефицитом, с другой стороны, первичные и вторичные иммунодефициты ведут к функциональным нарушениям или заболеваниям головного мозга (4). Имеются данные об изменении Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, имеющих нервные и психические расстройства (8, 13).

В последнее время особую важность приобретает изучение патофизиологических основ нарушений психомоторного развития, поиск «маркеров поражения нервной ткани», что помогло бы уточнить направления патогенетической терапии. Экспериментально доказано, что нарастание концентрации провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  может служить ранним признаком гипоксических изменений в организме, кроме того, увеличение TNF- $\alpha$  в периферической крови напрямую связано с тяжестью деструктивных процессов в головном мозге, что позволяет оценивать этот показатель как объективный индикатор степени тяжести поражения ЦНС (2). Также перспективным в данном отношении является изучение нейротрофинов – биологически активных веществ белковой природы (20). В нормальных условиях гематоэнцефалический барьер является непроницаемым для специфических белков головного мозга. Значительное проникновение их через поврежденные плазматические мембраны клеток и гематоэнцефалический барьер в СМЖ и кровь при перинатальных поражениях

ЦНС может свидетельствовать о глубине и интенсивности структурно-функциональных и деструктивных нарушений цитомембран мозга (1, 3). В последние годы получены данные о повышении аутоантител к фактору роста нервов при ряде патологических состояний, связанных с нарушением развития центральной или периферической нервной системы (10).

Поиск новых фармакологических средств привел к открытию класса низкомолекулярных пептидных биорегуляторов, названных цитомединами, осуществляющих перенос информации, необходимой для нормального функционирования, развития и взаимодействия клеточных популяций (12). Цитомедин кортексин способен оказывать позитивное воздействие на психоэмоциональное состояние, улучшать внимание, память (9). Препарат показал высокую эффективность при лечении черепно-мозговых травм, нарушений мозгового кровообращения, нейроинфекций, астенических состояний, эпилепсии и другой неврологической патологии (17). В детской практике препарат применяется при реабилитации различных форм детского церебрального паралича, последствиях черепно-мозговых травм, эпилептического синдрома, задержках психомоторного и речевого развития (14).

В работе представлены результаты исследования нейроиммунного статуса у детей с органическими психическими расстройствами, проживающих в одном из экологически неблагоприятных районов Восточного Забайкалья в процессе лечебно-реабилитационных мероприятий. Экологическое неблагополучие в данном районе обусловлено комплексом факторов антропогенного и геохимического характера и выражается высоким содержанием в почве химических элементов, относящихся к тяжелым металлам-токсикантам (бериллий, свинец, цинк, кобальт, никель, молибден и др.), загрязнением поверхностных и грунтовых вод, а также высоким естественным радиоактивным фоном (6).

**Целью** исследования явилось определение прогностических критериев проводимых комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий.

## Материалы и методы исследования

В исследование вошли 25 детей (15 мальчиков и 10 девочек) в возрасте от 7 до 10 лет, у которых была диагностирована задержка психического развития резидуально-органического генеза. В исследование не включались дети, у которых на момент обследования были выявлены признаки какого-либо инфекционного, аутоиммунного или воспалительного процесса. Для оценки уровня интеллектуального развития использовали тест Семаго и адаптированный детский вариант теста Векслера. Иммунологическое исследование включало: подсчет абсолютного числа лейкоцитов (L) стандартным методом в камере Горяева, лимфоцитов (Лфц) в тонком мазке крови, лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) по Ю.А.Витковскому (1999), определение сывороточной концентрации иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) методом радиальной иммунодиффузии в агаре, уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и аутоантител к фактору роста нервов (аа/т к ФРН), при помощи твердофазного иммуоферментного анализа, а также концентрации лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и фермента  $\alpha$ -1 антитрипсина ( $\alpha$ -1 а/т) энзиматическим методом. Результаты были обработаны методом вариационной статистики, их достоверность оценивали по критерию Стьюдента (t).

Обследуемые дети получили 3-х месячный курс лечебно-реабилитационных мероприятий, которые включали в себя нейрометаболическую (с применением мозгового цитомедина кортексина 10 мг/сут,

пантокальцина 1 500 мг/сут), антиоксидантную (токоферола ацетат 90 мг/сут), сосудистую и витаминотерапию, физиотерапевтические процедуры, ЛФК, массаж, а также индивидуальные занятия по коррекционной программе у логопеда, дефектолога и психолога.

## Анализ полученных результатов

Сравнительный анализ исследуемых показателей до и после проведенной терапии выявил стабилизацию клеточного (достоверное повышение абсолютного числа лейкоцитов ( $p < 0,02$ ), лимфоцитов ( $p < 0,02$ )) и гуморального иммунитета с увеличением концентрации иммуноглобулинов А ( $p < 0,01$ ) и М ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о положительном эффекте использованного терапевтического комплекса (рис. 1). Также отмечено увеличение розеткообразования лимфоцитов с тромбоцитами ( $10,12 \pm 0,89$  против  $14,67 \pm 1,39$ ;  $p < 0,02$ ).

Кроме того, наблюдалось снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-6 ( $p < 0,001$ ), IL-1 $\beta$  ( $p < 0,01$ ), TNF- $\alpha$  ( $p < 0,02$ ), а также аа/т к ФРН ( $0,88 \pm 0,04$  против  $0,75 \pm 0,04$ ;  $p < 0,05$ ), что подтверждает уменьшение проницаемости гематоэнцефалического барьера и мозговой гипоксии у обследуемых и, как следствие, способствует снижению патогенного воздействия указанных эко-факторов (рис. 2).

Увеличение же уровня альфа-1 антитрипсина ( $31,15 \pm 1,47$  против  $44,10 \pm 4,52$ ;  $p < 0,02$ ) в процессе терапии носит предположительно компенсаторный характер и также свидетельствует о положительной

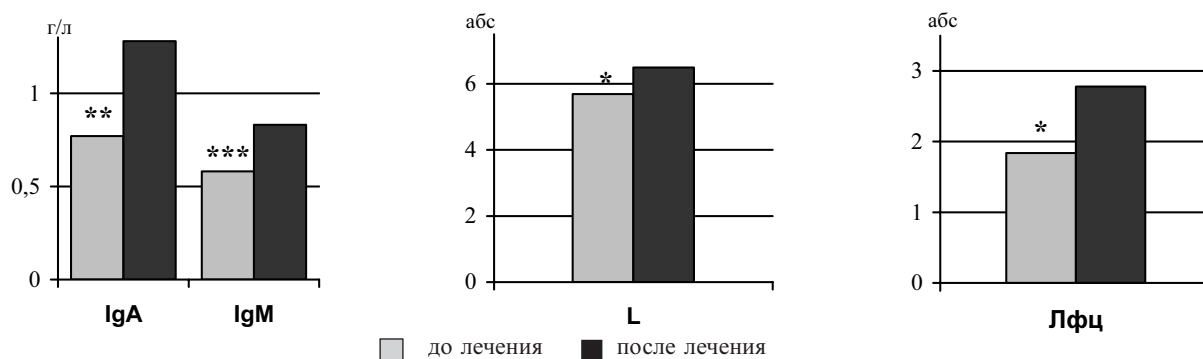


Рис. 1. Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета у обследуемых детей в процессе терапии  
Примечание: \*\*\* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \* –  $p < 0,02$ .

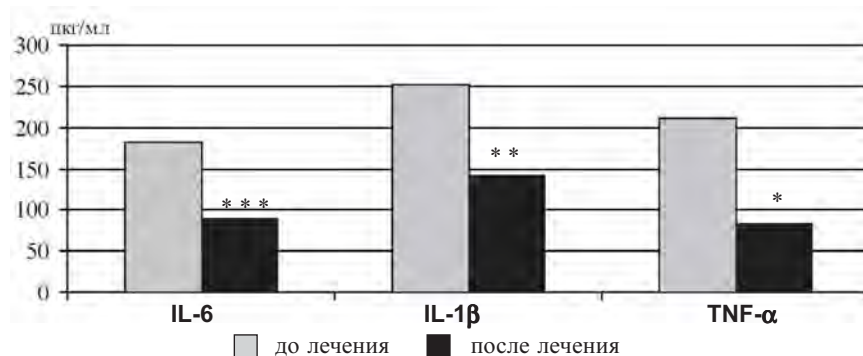


Рис. 2. Динамика концентрации провоспалительных цитокинов и аутоантител к фактору роста нервов в процессе терапии  
Примечание: \*\*\* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \* –  $p < 0,02$ .

динамике. После трехмесячного курса лечения была проведена оценка эффективности реабилитации с подсчетом ее коэффициента по специально разработанной карте. Для ее оценки у детей определяли показатели нервно-психического развития (память, внимание, мышление, речь, моторика, мышечный тонус, поведение) до и после проведения лечебно-реабилитационных мероприятий по балльной системе от 1 до 4-х. Под коэффициентом эффективности реабилитации понималась разница между указанными выше показателями. В зависимости от этого все дети были разделены на три группы – с высоким (от 1,1 до 2,0), средним (от 0,7 до 1,1) и низким (от 0,3 до 0,6) коэффициентами эффективности реабилитации.

В группе детей с высоким коэффициентом реабилитации после лечения отмечалась положительная динамика показателей неспецифической иммунной защиты в виде достоверного увеличения абсолютного числа лейкоцитов ( $p<0,05$ ), лимфоцитов ( $p<0,05$ ), лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии ( $p<0,05$ ), сывороточной концентрации иммуноглобулинов А ( $p<0,01$ ) и М ( $p<0,01$ ) и снижения уровня лейкоцитарной эластазы ( $p<0,01$ ) (табл. 1).

Отчетливую положительную динамику удалось проследить и со стороны специфических нейроиммунных параметров: выявлено достоверное снижение концентрации провоспалительных цитокинов IL-6

( $p<0,01$ ), IL-1 $\beta$  ( $p<0,05$ ), TNF- $\alpha$  ( $p<0,02$ ) и аутоантител к фактору роста нервной ткани ( $p<0,01$ ) (рис. 3).

У детей со средним коэффициентом реабилитации также была отмечена положительная динамика со стороны гуморального звена иммунитета с достоверным повышением концентрации иммуноглобулинов А ( $p<0,01$ ) и М ( $p<0,01$ ), показатели же клеточного иммунитета (абсолютное лейкоцитов число и лимфоцитов; ЛТА) в процессе лечения достоверно не изменились. Кроме того, выявлено достоверное повышение уровня фермента ЛЭ ( $p<0,05$ ), что также не расценивалось нами, как неблагоприятный признак вследствие достоверного увеличения его ингибитора ?-1антитрипсина ( $p<0,01$ ) (табл. 2).

У данной группы обследуемых было также выявлено снижение уровня IL-6 ( $p<0,001$ ), IL-1 $\beta$  ( $p<0,02$ ), TNF- $\alpha$  ( $p<0,02$ ) и аа/т к ФРН ( $p<0,05$ ), что также говорит об эффективности использованного лечебно-реабилитационного комплекса (рис. 4).

У детей же с низким коэффициентом реабилитации при исследовании нейроиммунного статуса было выявлено лишь повышение уровня лимфоцитов периферической крови ( $1,21\pm 0,22$  против  $2,46\pm 0,12$ ,  $p<0,001$ ) и концентрации иммуноглобулинов М ( $0,60\pm 0,08$  против  $0,88\pm 0,08$ ,  $p<0,05$ ) и G ( $13,38\pm 1,18$  против  $9,58\pm 0,38$ ,  $p<0,02$ ), а остальные исследуемые показатели достоверно не изменились.

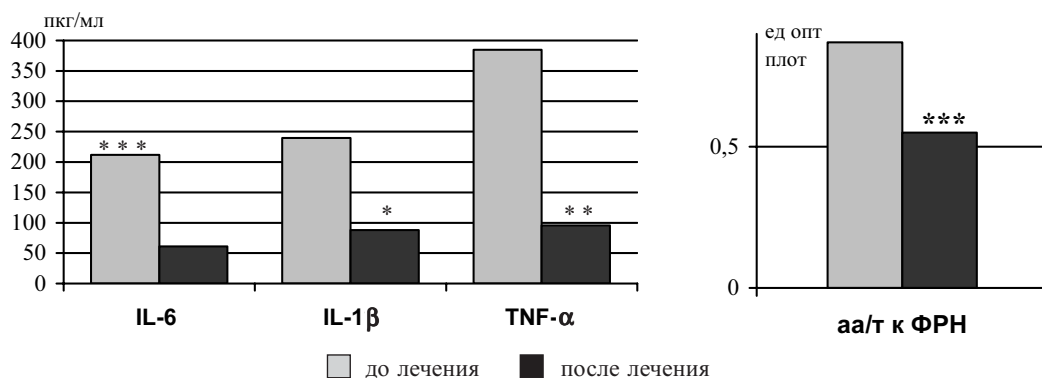


Рис. 3. Динамика концентрации провоспалительных цитокинов и аутоантител к фактору роста нервов у детей с высоким коэффициентом реабилитации в процессе терапии

Примечание: \*\*\* –  $p<0,01$ ; \*\* –  $p<0,02$ ; \* –  $p<0,05$ .

Таблица 1

**Динамика показателей неспецифической иммунной защиты у детей с высоким коэффициентом реабилитации в процессе терапии**

n=9	ЛТА (%)	Лфц (абс)	L (абс)	Ig A (г/л)	Ig G (г/л)	Ig M (г/л)	ЛЭ (нмоль/ мин·мл)	$\alpha$ 1-а/т (ЕД акт)
до	6,00 $\pm$ 1,59	1,80 $\pm$ 0,30	5,16 $\pm$ 0,36	0,63 $\pm$ 0,14	9,53 $\pm$ 0,57	0,43 $\pm$ 0,07	301,76 $\pm$ 7,66	32,17 $\pm$ 3,23
после	10,50 $\pm$ 0,50	2,80 $\pm$ 0,31	6,40 $\pm$ 0,36	1,21 $\pm$ 0,04	11,43 $\pm$ 1,06	0,89 $\pm$ 0,07	254,00 $\pm$ 11,00	34,83 $\pm$ 13,32
p	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,01$	$p>0,05$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p>0,05$

Таблица 2

**Динамика показателей неспецифической иммунной защиты у детей со средним коэффициентом реабилитации в процессе терапии**

n=9	ЛТА (%)	Лфц (абс)	L (абс)	Ig A (г/л)	Ig G (г/л)	Ig M (г/л)	ЛЭ (нмоль/ мин·мл)	$\alpha$ 1-а/т (ЕД акт)
до	10,20 $\pm$ 1,83	2,33 $\pm$ 1,55	5,56 $\pm$ 0,94	0,68 $\pm$ 0,13	10,00 $\pm$ 1,03	0,58 $\pm$ 0,07	276,83 $\pm$ 7,82	31,48 $\pm$ 2,68
после	11,00 $\pm$ 3,03	3,05 $\pm$ 0,29	6,47 $\pm$ 0,58	1,58 $\pm$ 0,19	10,10 $\pm$ 1,21	0,88 $\pm$ 0,04	324,00 $\pm$ 17,95	47,18 $\pm$ 3,61
p	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,01$	$p>0,05$	$p<0,01$	$p<0,05$	$p<0,01$

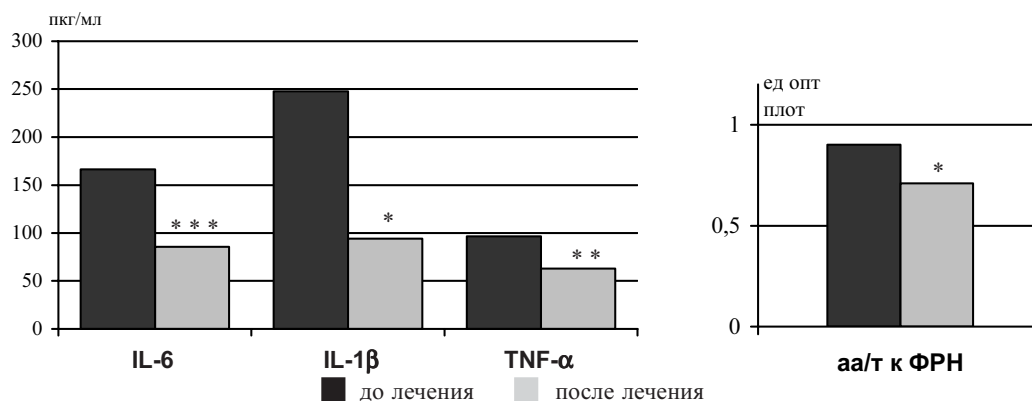


Рис. 4. Динамика концентрации провоспалительных цитокинов и аутоантител к фактору роста нервов у детей со средним коэффициентом реабилитации в процессе терапии  
Примечание: \*\*\* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \* –  $p < 0,05$ .

При анализе показателей с учетом пола обследуемых выявлены некоторые отличия динамики иммунологического статуса мальчиков ( $n=15$ ) и девочек ( $n=10$ ). Как у мальчиков, так и у девочек была отмечена положительная динамика показателей клеточного (кроме того, в обеих группах отмечалось снижение) уровня цитокинов IL-6 и IL-1β (табл. 3 и 4).

Однако, концентрация интерлейкина TNF-α, способного оказывать прямое повреждающее действие на клетки, ЛЭ, разрушающей базальную мембрану сосудистой стенки и аутоантител к ФРН (рис. 5 и 6), достоверно снижалась лишь у девочек в отличие от мальчиков, что говорит о большей устойчивости последних к иммунокорректирующим мероприятиям.

### Заклучение

Таким образом, у детей с экологообусловленными задержками психического развития выявлены нейроиммунные нарушения, свидетельствующие о выраженности резидуально-органического поражения головного мозга. После проведенного комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий наблюдалась положительная динамика исследуемых показателей, причем у детей с высоким коэффициентом реабилитации иммунологическая динамика была более отчетливой. Это позволяет выделить маркеры благоприятного клинического прогноза органических задержек психического развития в виде снижения содержания провоспалительных цитокинов (IL-

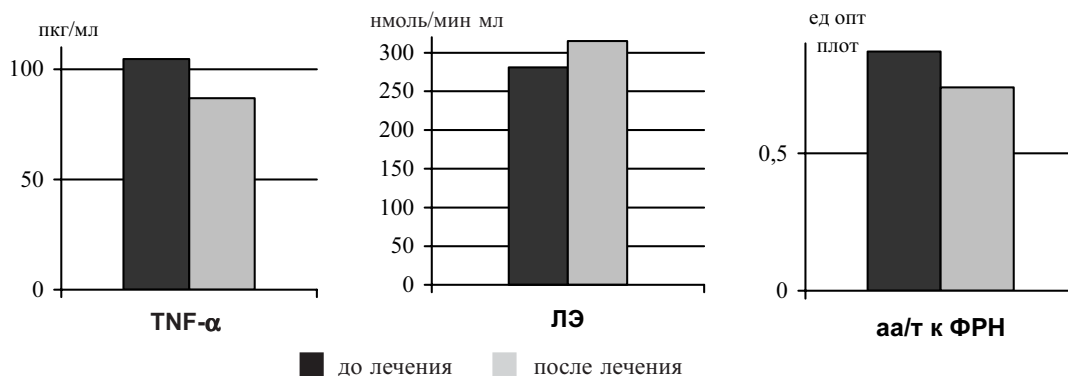


Рис. 5. Сравнительная динамика концентрации TNF-α и лейкоцитарной эластазы у мальчиков в процессе терапии

Таблица 3

#### Динамика иммунологических показателей у мальчиков в процессе терапии

n=15	ЛТА (%)	Лфц (абс)	L (абс)	Ig A (г/л)	Ig G (г/л)	Ig M (г/л)	α1-а/т (ЕД акт)	IL-6 (пкг/мл)	IL-1β (пкг/мл)
до	10,20±1,83	2,33±1,55	5,56±0,94	0,68±0,13	10,00±1,03	0,58±0,07	31,48±2,68	163,26±27,39	254,08±33,28
после	11,00±3,03	3,05±0,29	6,47±0,58	1,58±0,19	10,10±1,21	0,88±0,04	47,18±3,61	86,74±12,24	152,26±33,08
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,05

Таблица 4

#### Динамика иммунологических показателей у девочек в процессе терапии

n=10	ЛТА (%)	Лфц (абс)	L (абс)	Ig A (г/л)	Ig G (г/л)	Ig M (г/л)	α1-а/т (ЕД акт)	IL-6 (пкг/мл)	IL-1β (пкг/мл)
до	8,83±1,66	2,26±0,71	5,70±0,10	0,63±0,15	11,48±0,94	0,52±0,09	31,13±1,68	163,26±27,39	254,08±33,28
после	14,20±1,16	2,93±0,23	6,74±0,40	1,60±0,15	10,98±0,94	0,80±0,05	44,67±8,80	86,74±12,24	152,26±33,08
p	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,001	p>0,05	p<0,02	p>0,05	p<0,05	p<0,05

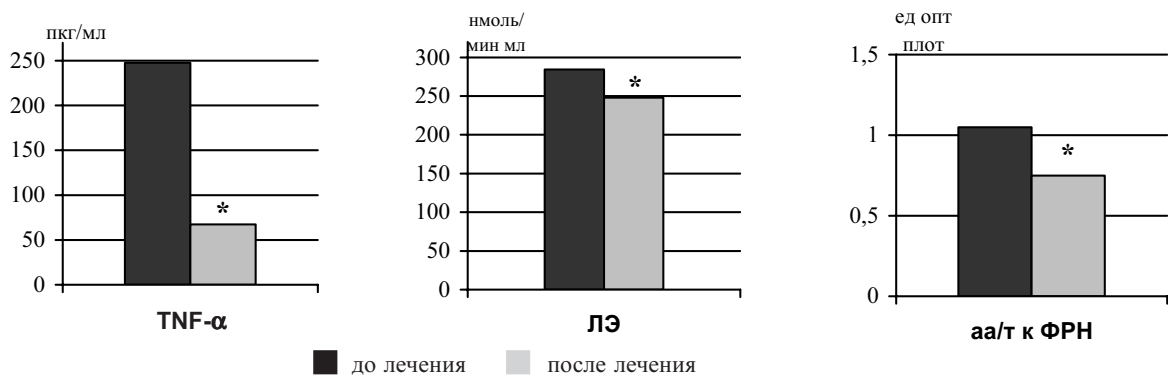


Рис. 6. Сравнительная динамика концентрации TNF-α и лейкоцитарной эластазы у девочек в процессе терапии  
Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

6, IL-1β и TNF-α), уровня аутоантител к фактору роста нервов, лейкоцитарной эластазы, а также стабилизации показателей неспецифической иммунной защиты. Кроме того, выявлено, что мальчики оказа-

лись более резистентными к проводимой терапии, что подтверждает данные исследований о большей уязвимости головного мозга мальчиков в отношении экопатогенного воздействия.

## ЛИТЕРАТУРА

- Алатырцев В.В., Баканов М.И., Яворская Э.Ф. и соавт. // Пути снижения перинатальной патологии. – 1990. – С. 84.
- Аутеншлюс А.И., Шкунов А.Н., Иванова О.В. и соавт. Содержание некоторых цитокинов у детей с поражением центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии. – 2003. – № 3. – С. 52-54.
- Баканов М.И., Гончарова О.В., Алатырцев В.В. и соавт. // Сборник трудов Всероссийской конференции «Проблемы медицинской энзимологии». – 2002. – С. 62.
- Васильева О.А. Клиническая психонейроиммунология: патогенетический и экологический аспекты // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 1996. – № 2. – С. 67-70.
- Васильева О.А., Карась И.Ю., Найденова Н.Н. и соавт. Выявление иммунологических и пограничных нервно-психических расстройств у томичей – участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и разработка методов их коррекции // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 1996. – № 1. – С. 68-71.
- Возмилов А.М. Доклад о состоянии окружающей природной среды и природоохранной деятельности в Читинской области за 1994. – Чита: Читакомприрода, 1995. – 190 с.
- Говорин Н.В., Зимина И.А., Абашкина Е.В. и соавт. Состояние нервно-психического здоровья детей и подростков, проживающих в экологически неблагоприятном регионе Восточного Забайкалья // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2003. – № 1. – С. 61-63.
- Ермолина Л.А., Сосюкало О.Д., Сухотина Н.К. и соавт. Влияние малых доз радиации на нервно-психическое развитие детей (методические подходы и предварительные данные) // Социальная и клиническая психиатрия. – 1994. – Т. 4, № 1. – С. 37-43.
- Закуцкий Н.Г. Состояние психофизиологических функций операторов авиационного профиля ВМФ и их коррекция пептидными биорегуляторами. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 1999. – 18 с.
- Клюшник Т.П. Аутоантитела к фактору роста нервов при нервно-психических заболеваниях и нарушениях развития нервной системы. Дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1997.
- Кузьмина Е.Г., Пантелева Е.С., Неприна Г.С. и соавт. Оценка

состояния иммунитета у детей и подростков, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях Брянской области // Медицинские аспекты влияния малых доз радиации на организм детей и подростков (сборник научных трудов, выпуск 1). – Обнинск, Москва, 1992. – С. 104-105.

- Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). – СПб., 1998. – 310 с.
- Новикова Н.С., Алифирова В.М., Волкова Е.М. и соавт. Анализ иммунологических параметров в группах с дифференцированной неврологической патологией у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2003. – № 1. – С. 62-74.
- Платонова Т.Н., Рыжак Г.А. Применение кортексина при заболеваниях центральной нервной системы у детей: Методические рекомендации. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000.
- Подкорытов В.С., Филык В.С., Малышко Л.Н. Состояние психического и неврологического здоровья детского населения в некоторых регионах Украины после аварии на Чернобыльской АЭС // Журнал неврологии и психиатрии. – 1997. – № 4. – С. 65-67.
- Румянцева Г.М., Чинкина О.В., Левина Т.М. и соавт. Радиационные катастрофы и психическое здоровье населения // Российский психиатрический журнал. – 1998. – № 2. – С. 35-41.
- Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н. Кортексин и регуляция функций головного мозга. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001. – 160 с.
- Солдаткин В.А. Церебральные органические психические расстройства у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: клиника, психопатологическая структура, динамика // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – Т. 2, № 5. – С. 153-156.
- Сухотина Н.К. Психическое здоровье детей, проживающих в регионах с различным уровнем антропогенного загрязнения. Сообщение 2. Синдромы психической ретардации // Социальная и клиническая психиатрия. – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 38-45.
- Merrill J.E. Macrogliа: neural cells responsible to lymphokines and growth factor // Immunol. Today. – 1987. – Vol. 8. – P. 146-150.

## PREDICTIVE ROLE OF NEUROIMMUNE CHARACTERISTICS IN THE COURSE OF REHABILITATION IN CHILDREN WITH ECOLOGY-RELATED ORGANIC MENTAL PROBLEMS

N. V. Govorin, T. P. Zlova, V. V. Akhmetova

Children with residual organic retardation of mental development caused by ecological factors have passed a course of treatment and rehabilitation which includes treatment with neurometabolic agents (cortexin, pantogam and glycin), antioxidant and vascular agents, as well as massage, physical procedures and special psychopedagogical correction sessions. On having studied the correlations between the dynamics of the

parameters investigated and the rehabilitation coefficient, the authors distinguish a number of markers pointing to positive clinical prognosis. Those are diminished levels of anti-inflammatory cytokines (IL-6, IL-1b and TNF-a), diminished ratios of autoantibodies to the nerve growth factor, diminished leukocyte elastase and stabilization of nonspecific immune defense parameters.