



## Эффективность применения Церебролизина в лечении больных в остром периоде средне-тяжелой черепно-мозговой травмы

**Э. М. Мамытова**, доцент кафедры неврологии с курсом медицинской генетики

Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан

***Effect of Cerebrolysin in neurological status, state of cell-mediated immunity, cytokine profile of lymphocytes and serum marker of apoptosis in patients in acute period of moderate traumatic brain injury***

E. M. Mamytova

The Kyrgyz State Medical Academy n.a. I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

### Резюме

Проведен проспективный анализ результатов клинико-лабораторных исследований консервативного лечения 63 пациентов с ЧМТ средней степени тяжести. Из них 21 больному (основная группа) наряду с лечением, предусмотренным медицинскими стандартами (МЭС), назначали препарат Церебролизин (EVER Neuro Pharma, Австрия). В контрольной группе (42 человека) больные получали только стандартную терапию. В динамике оценивали неврологический статус, показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, клинико-иммунологические изменения, Церебролизин.

### Summary

A prospective analysis of the results of clinical and laboratory studies of conservative treatment of 63 patients with traumatic brain injury of moderate severity. Of these, 21 patients (study group), along with the treatment provided by medical standards (IEC), the Cerebrolysin by EVER Neuro Pharma was administered. In the control group (42 people), patients received only standard therapy. We evaluated the dynamics of neurological status, parameters of cellular and humoral immunity.

Key words: traumatic brain injury, clinic and immunologic changes, Cerebrolysin.

### Актуальность

Характерной особенностью течения острого периода травматических повреждений головного мозга является развитие иммунологических дисфункций и сопутствующих им гнойно-септических осложнений. Наиболее часто выявляют развитие Т-клеточных дисфункций, зависимых от баланса про- и противовоспалительных цитокинов; описано развитие аутоиммунных реакций, изучение которых по-прежнему остается актуальной проблемой. Выявление нарушений иммунного и цитокинового статуса больных и их своевременная коррекция в раннем посттравматическом периоде ЧМТ может способствовать более эффективному восстановительному периоду и повысить качество жизни пациентов [1, 2].

Одним из препаратов, обладающих нейропротективным и нейроиммунокорректирующим действием, является Церебролизин (EVER Neuro Pharma, Австрия), поскольку он содержит удачную комбинацию нейроактивных аминокислот, микроэлементов и нейропептидов с нейротрофическими и иммуномодулирующими свойствами [3].

Учитывая целесообразность поиска эффективной терапии в остром периоде ЧМТ, особый интерес представляет применение Церебролизина у больных с черепно-мозговой травмой.

Целью настоящего исследования было изучение клинико-иммунологических изменений, а также терапевтического действия Церебролизина у больных в остром периоде средне-тяжелой ЧМТ.

### Материал и методы исследования

Дизайн исследования: проспективное, открытое. В исследование входили: 1) пострадавшие с ушибами головного мозга средней степени тяжести (мелкоочаговые ушибы головного мозга, травматическое субарахноидальное кровоизлияние [САК], сочетание ушиба мозга и оболочечной гематомы, без сдавления мозга); 2) в остром периоде травмы; 3) в возрасте от 17 до 62 лет.

Церебролизин вводили внутривенно капельно в дозе 5–10 мл на 200,0 физиологического раствора в течение 10 дней.

В динамике оценивали неврологический статус, показатели клеточного и гуморального иммунитета. Субпопуляционный состав лимфоцитов оценивали по наличию на них поверхностных клеточных антигенов методом непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами фирмы «Сорбент» (Россия), при этом использовали антитела против CD 3+ (маркер

№	Основные неврологические симптомокомплексы и синдромы	Основная группа, N = 21		Контрольная группа, N = 42	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Общемозговые симптомы	62% (13)	57,1% (9)	62% (24)	73,8% (31)
2	Менингеальные симптомы	66% (14)	0	69% (29)	4,7% (1)
3	Очаговые симптомы	100% (21)	33,3% (7)	97,6% (41)	38% (8)
4	Вегетативная симптоматика	23% (5)	4,7% (1)	26,1% (11)	4,7% (1)
5	Ликворея	23% (5)	0	4,7% (1)	–
6	Стволовая симптоматика	4,7% (1)	–	–	–
7	Без очаговой, общемозговой и менингеальной симптоматики	–	38% (8)	–	26,1% (11)

зрелых лимфоцитов), CD4+ (маркер Т-хелперов / индукторов), CD8+ (маркер цитотоксических лимфоцитов), CD16+ (маркер естественных киллеров), CD20+ (маркер зрелых В-лимфоцитов). Функциональную активность лимфоцитов определяли по экспрессии на них активационных антигенов CD95+ (антиген апоптоза APO1/Fas на лимфоцитах). Для оценки выраженности дисбаланса иммунной системы вычисляли иммунорегуляторный индекс (ИРИ) — соотношение CD4+ и CD8+-лимфоцитов.

В сыворотке крови исследовали содержание цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью диагностической тест-системы фирмы ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск, Россия) на аппарате «Стат Факс Плюс» (Awareness Technology Inc., США) согласно инструкции производителя. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия достоверности Стьюдента.

Критерием исключения из исследования было наличие у больных массивных аспираций, сахарного диабета, декомпенсированных заболеваний сердца, почек, печени, возраст старше 62 и младше 17 лет, беременности, лактации, тяжелых сопутствующих неврологических заболеваний (эпилепсия, инсульт), онкологических заболеваний.

### Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 1, в обеих группах до лечения доминировал церебрально-очаговый синдром, менингеальный синдром в различной степени встречался с одинаковой частотой с общемозговыми нарушениями. Значительно реже улавливались вегетативно-висцеральные нарушения и ликворея. Стволовые знаки осложняли течение ЧМТ у одного пациента.

Более заметная положительная динамика неврологических симптомов отмечалась у пациентов основной группы, которая выражалась в уменьшении общемозговых симптомов, чего не наблюдалось у пациентов контрольной группы. Более того, у пациентов контрольной группы, несмотря на проведенное лечение, на 10-е

сутки базовой терапии общемозговые симптомы даже имели тенденцию к нарастанию с 62,0 до 73,8% случаев. Регресс очаговых симптомов также был более заметен в основной группе — снижение очаговых симптомов со 100 до 33% случаев в основной группе против снижения очаговой симптоматики с 97,6 до 38,0% случаев в контрольной группе. Регресс всех неврологических симптомов на фоне лечения на 10-е сутки встречался чаще также у больных основной группы — 38,0% случаев основной группы против 26,1% случаев контрольной группы. Характер динамики других синдромов (стволового, менингеального, вегетативно-висцерального, ликвореи) отражал лишь общую динамику посттравматического процесса и не был связан с особенностями лечения.

При оценке показателей Т-клеточного иммунитета в сыворотке крови у больных с ЧМТ средней тяжести при стандартной схеме лечения и с включением в нее Церебролизина были отмечены следующие особенности.

На 10-е сутки после лечения у пациентов данной группы уровень CD3+ и CD4+-лимфоцитов повышался относительно такового в первые сутки, но не достигал значений референтной нормы (табл. 2).

Другие показатели иммунного статуса также превышали соответствующие величины у здоровых доноров, но при этом регистрировалось достоверное увеличение уровня показателя CD16+ по сравнению с уровнем до лечения, что свидетельствовало, по нашему мнению, об углублении дисрегуляции в работе иммунной системы.

На фоне дополнения схемы лечения Церебролизинотом отмечается достоверное повышение количества CD3+-клеток по сравнению с исходными значениями (первые сутки), и количество последних приближается к значениям здоровых доноров. Это свидетельствовало, по нашему мнению, о начале лимфопролиферативного процесса. Включение Церебролизина в схему лечения привело к недостоверному повышению количества CD4+-клеток относительно исходных значений, которые на 10-е сутки наблюдения не достигали значений референтной нормы. Поскольку Т-хелперы определяют интенсивность и направленность иммунологических

**Таблица 2**  
**Динамика субпопуляционной структуры лимфоцитов периферической крови до и после лечения у больных группы стандартной схемы лечения (контрольная группа, N = 42)**

Показатель	1-е сутки	10-е сутки	Здоровые доноры, N = 20	P внутри группы	P основной группы на 1-е сутки относительно доноров	P основной группы на 10-е сутки относительно доноров
CD3+	29,4 ± 2,5	35,9 ± 3,8	40,5 ± 1,3	0,2	0,001	0,3
CD4+	17 ± 0,7	19,7 ± 2,6	32 ± 0,9	0,2	0,001	0,001
CD8+	13,9 ± 6,6	16,6 ± 1,3	11,8 ± 0,4	0,5	0,5	0,002
CD16+	17,1 ± 0,9	21,4 ± 0,7	5 ± 0,2	0,01	0,001	0,001
CD20+	17,9 ± 1,4	21 ± 3,1	16 ± 0,9	0,5	0,2	0,1
ИРИ	1,5 ± 0,25	1,25 ± 0,1	1,5 ± 0,5	0,5	0,5	1

**Таблица 3**  
**Динамика субпопуляционной структуры лимфоцитов периферической крови до и после лечения у больных группы Церебролизина (основная группа, N = 21)**

Показатель	1-е сутки	10-е сутки	Здоровые доноры	P внутри группы	P основной группы на 1-е сутки относительно доноров	P основной группы на 10-е сутки относительно доноров
CD3+	34,3 ± 1,4	41,2 ± 2,7	40,5 ± 1,3	0,05	0,001	0,5
CD4+	20,4 ± 1,2	21,5 ± 2,2	32 ± 0,9	0,5	0,001	0,001
CD8+	14,1 ± 0,8	15,2 ± 1,6	11,8 ± 0,4	0,5	0,01	0,05
CD16+	16,4 ± 1,5	18,4 ± 3,2	5 ± 0,2	0,5	0,001	0,001
CD20+	18,9 ± 0,9	24,9 ± 1,8	16 ± 0,9	0,01	0,05	0,001
ИРИ	1,5 ± 0,09	1,4 ± 0,03	1,5 ± 0,5	0,2	1	0,5

реакций, их уменьшение в периферической крови, возможно, связано с рециркуляцией лимфоцитов и участием этих клеток в иммунологических реакциях в зонах воспаления (табл. 3).

При включении в курс базовой терапии нейропротектора Церебролизина наблюдалось дальнейшее увеличение пула Т-цитотоксических лимфоцитов (CD 8+) на 10-е сутки наблюдения.

На фоне консервативной терапии с включением в нее Церебролизина на 10-й день процентное содержание CD 16+-лимфоцитов (натуральных киллеров) продолжает нарастать и превышать физиологическую норму в четыре раза.

Процентное содержание В-лимфоцитов (CD 20+) на 10-е сутки наблюдения достоверно (в 1,3 раза) превышало физиологическую норму и исходные значения.

Значимого сдвига иммуно-регуляторного индекса (ИРИ) периферической крови относительно физиологической нормы отмечено не было в течение всего исследуемого периода. В группе с нейропротектором на 10-е сутки наблюдения у больных с СЧМТ иммунорегуляторный индекс (соотношение CD 4+ и CD 8+-лимфоцитов) был понижен за счет уменьшения числа Т-хелперов.

Таким образом, дополнение базовой терапии пациентов с ЧМТ нейропротектором Церебролизин приводит к активизации иммунного ответа, который осуществляется за счет активации всех изучаемых популяций Т-лимфоцитов, свидетельствующего о пролиферации Т-лимфоцитов, необходимых для данного ответа.

При исследовании уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с ЧМТ

**Таблица 4**  
**Показатели цитокинового профиля у больных с ЧМТ до и после лечения при стандартной схеме лечения (контрольная группа, N = 42), пг/мл**

Показатель, пг/мл	1-е сутки	10-е сутки	Здоровые доноры	P внутри группы	P основной группы на 1-е сутки относительно доноров	P основной группы на 10-е сутки относительно доноров
ИЛ-1	9,7 ± 2,3	7,3 ± 1,25	3,3 ± 0,4	0,5	0,01	0,01
ИЛ-4	2,4 ± 1,2	1,7 ± 0,9	1,3 ± 0,2	0,5	0,4	0,5
ИЛ-6	4,8 ± 1	3,4 ± 1	3 ± 0,4	0,2	0,05	0,5
ИФН	44,6 ± 4,3	57,6 ± 10,7	9,2 ± 0,5	0,2	0,001	0,001
ФНО	8,9 ± 2	7 ± 1,1	2,6 ± 0,35	0,5	0,002	0,001

**Таблица 5**  
Показатели цитокинового профиля у больных с ЧМТ до и после лечения Церебролизином (основная группа, N = 21), пг/мл

Показатель, пг/мл	1-е сутки	10-е сутки	Здоровые доноры	P внутри группы	P основной группы на 1-е сутки относительно доноров	P основной группы на 10-е сутки относительно доноров
ИЛ-1	9,1 ± 2,0	7,3 ± 1,6	3,3 ± 0,4	0,5	0,01	0,02
ИЛ-4	2,0 ± 0,5	2,8 ± 0,4	1,3 ± 0,2	0,2	0,2	0,01
ИЛ-6	21,2 ± 5,0	28,7 ± 13,6	3 ± 0,4	0,5	0,01	0,05
ИФН	79,6 ± 16,2	69,3 ± 6,9	9,2 ± 0,5	0,5	0,001	0,001
ФНО	5,8 ± 0,7	6,2 ± 0,7	2,6 ± 0,35	0,5	0,01	0,001

**Таблица 6**  
Процентное содержание лимфоцитов, экспрессирующих CD95+, в основной и контрольной группах

Показатель, %	День исследования	Контрольная группа (базовая терапия), N = 42	Основная группа (базовая терапия + Церебролизин), N = 21	Доноры, N = 21
CD95+	1-й день	16,7 ± 0,4	21,5 ± 1,6	8,3 ± 0,1
	10-й день	23 ± 1,75*	20,8 ± 1,6	

Примечание: \* — при  $p \leq 0,05$  при сравнении значений CD95+ внутри основной группы.

средней тяжести при стандартной схеме лечения и с включением в нее Церебролизина были отмечены следующие изменения.

У пациентов контрольной группы на фоне базовой терапии к 10-м суткам происходит снижение уровня цитокинов, значения которых, однако, не доходят до уровня референтной нормы, за исключением динамики  $\gamma$ -ИФН, который продолжает нарастать с 4,8 до 6,3 раза (табл. 4).

Дополнение базовой терапии Церебролизином на 10-е сутки наблюдения приводит к незначительному снижению концентрации цитокина ИЛ-1 по сравнению с исходными значениями, которые все равно не достигали значений физиологической нормы (табл. 5).

Через 10 дней в основной группе при дополнении схемы лечения Церебролизином уровень ИЛ-4 повысился относительно исходных цифр и стал в 2,1 раза выше референтной нормы. Это можно объяснить, по нашему мнению, активацией противовоспалительных стимулов в ответ на растущие провоспалительные воздействия.

Несмотря на проводимую терапию, концентрация ИЛ-6 через 10 дней продолжала нарастать относительно исходных значений и превышала в 5,3 раза значения референтной формы. Такое повышение указывало на более выраженную активацию синтеза ИЛ-6 и, следовательно, более широкое вовлечение его в воспалительный процесс при ЧМТ. ИЛ-6 является цитокином вторичного каскада, синтез которого запускается ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . Основными функциями ИЛ-6 является запуск антителообразования В-лимфоцитами и индукция острофазного воспалительного ответа: выработка гепатоцитами печени белков острой фазы воспаления [298]. **Что это?**

После лечения на 10-е сутки наблюдения у пациентов основной группы происходило дальнейшее повышение содержания  $\gamma$ -ИФН относительно исходных цифр и превышало физиологическую норму в семь раз.  $\gamma$ -ИФН имеет

свойства как противовоспалительных, так и провоспалительных цитокинов, наиболее значимый механизм его действия связан с участием этого цитокина в регуляции Т-клеточного звена иммунитета

Содержание ФНО- $\alpha$  через 10 дней после курса терапии с включением в нее Церебролизина снизилось относительно исходных значений, но превышало в 2,5 раза значения референтной нормы.

Таким образом, что касается влияния Церебролизина, то при отчетливой реакции роста провоспалительных цитокинов в первые дни после травмы, на 10-е сутки после травмы отмечается разнонаправленная реакция данных медиаторов воспаления со снижением одних цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ ), которые остаются все-таки выше контрольных значений, и дальнейшим повышением концентрации других (ИЛ-6,  $\gamma$ -ИФН). Снижение концентрации ИЛ-6,  $\gamma$ -ИФН на 10-сутки, возможно, свидетельствует о некотором стихании воспалительной реакции, что также осуществляется и за счет роста концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4.

Также была изучена динамика сывороточного маркера апоптоза (CD95+) лимфоцитов у больных с ЧМТ средней тяжести при стандартной схеме лечения и с включением в нее Церебролизина.

В остром периоде средне-тяжелой ЧМТ выявлено изменение количества CD95+-лимфоцитов в сыворотке крови (табл. 6).

Уровень относительного количества CD95+-лимфоцитов имел различия в сравниваемых группах.

На 10-й день исследования у больных основной группы было выявлено недостоверное снижение относительного количества CD95+-лимфоцитов по сравнению с показателями до лечения. У больных контрольной группы отмечалось дальнейшее достоверное повышение относительного количества CD95+-лимфоцитов при сравнении с первыми сутками наблюдения.

Таким образом, из табл. 6 видно, что при использовании Церебролизина в схеме лечения зафиксировано незначительное снижение избыточной пролиферации лимфоцитов, экспрессирующих CD95+, что свидетельствует о слабой реакции маркера CD95+ на лечение.

### Выводы

1. В остром периоде средне-тяжелой ЧМТ в обеих исследуемых группах до лечения доминировал церебрально-очаговый синдром, чуть реже наблюдался менингеальный синдром, который в различной степени выраженности встречался с одинаковой частотой наряду с общемозговыми нарушениями. Применение Церебролизина в дополнении к базовой терапии привело к более заметной положительной динамике неврологических симптомов у больных основной группы. Это выражалось в уменьшении общемозговых симптомов, более динамичном регрессе очаговых симптомов.
2. При первичной ЧМТ средне-тяжелой степени в первые сутки посттравматического периода происходит угнетение Т-клеточного звена иммунитета, что проявляется снижением в крови уровня Т-хелперов и (CD3+) положительных клеток и активацией В-клеточного звена и натурально-киллерных субпопуляций лимфоцитов. Терапия, дополненная Церебролизином, обусловила положительные изменения среди показателей клеточного иммунитета и частичную коррекцию воз-

никшего после ЧМТ Т-клеточного иммунодефицита за счет увеличения процентного содержания CD3+ и CD4+-субпопуляций Т-лимфоцитов.

3. При отчетливой реакции роста провоспалительных цитокинов в первые дни после травмы на 10-е сутки после травмы на фоне лечения Церебролизином отмечается разнонаправленная реакция данных медиаторов воспаления со снижением одних цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ ), которые остаются все-таки выше значений референтной нормы, и дальнейшим повышением концентрации других (ИЛ-6,  $\gamma$ -IFN).
4. В обеих исследуемых группах в первые сутки при СЧМТ наблюдалось повышение CD95+-лимфоцитов. На 10-й день исследования у больных основной группы было выявлено статистически незначимое снижение относительного количества CD95-лимфоцитов по сравнению с показателями до лечения. У больных контрольной группы отмечалось дальнейшее повышение относительного количества CD95-лимфоцитов при сравнении с первыми сутками наблюдения.

### Список литературы

1. Grechko A. T. The neurotropic activity of peptide immunomodulators // *Eksp. Klin. Farmakol.* — 1998. — 61. — P. 14–16.
2. Peptidergic drugs increase the synaptophysinimmunoreactivity in brains of 24-month-old rats // *Histochem. J.* — 1999. — 31. — P. 395–401.
3. Кульчиков А. Е., Моложавая О. С., Скачкова О. В. и др. Сравнительное изучение иммунокорригирующего действия нейропептидных препаратов при острой экспериментальной цереброваскулярной патологии // *Цитокины и воспаление.* — 2009. — № 3. — С. 18–23.

