Нейроиммунные аспекты патогенеза и нитроксиднегативная модификация патогенетической терапии клещевых нейроинфекций

А.Б. КОНЬКОВА-РЕЙДМАН, Л.И. РАТНИКОВА

Neuroimmune aspects of the pathogenesis and nitric oxide negative effects modifying the pathogenetic treatment of tick-borne infections

A.B. KONKOVA-REIDMAN, L.I. RATNIKOVA

Челябинская государственная медицинская академия

Обследованы пациенты с различными клиническими формами инфекций, передающихся иксодовыми клещами: менингеальными и очаговыми формами клещевого энцефалита, нейроборрелиозом и микст-инфекцией (клещевой энцефалит + иксодовый клещевой боррелиоз). С помощью CD-типирования лимфоцитов цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), исследования содержания цитокинов в крови и ЦСЖ, исследования содержания метаболитов оксида азота (NO) в крови определены основные патогенетические механизмы развития воспаления в центральной нервной системе при клещевых нейроинфекциях, связанные с гиперпродукцией метаболитов NO в крови и ЦСЖ, воспалительной цитокиновой реакцией и апоптозом. В качестве препарата для патогенетической терапии нейроинфекций с нитроксидмодулирующим эффектом предложен антиоксидант цитофлавин. В группе пациентов, получавших цитофлавин (n=35), по сравнению с больными, получавшими только базисную терапию нейроинфекций (n=35), выявлены достоверно (p<0,05) более быстрый регресс общемозговых, очаговых и нейропсихологических расстройств, а также достоверное (p<0,05) снижение эндогенной гиперпродукции метаболитов оксида азота. Препарат рекомендуется вводить в дозе 10,0 мл 1 раз в сутки внутривенно капельно в течение 7—10 дней.

Ключевые слова: *клещевые нейроинфекции, оксид азота, цитофлавин.*

Patients with different forms of infections transmitted by Ixodidae ticks: meningeal and focal forms of tick-borne encephalitis, neuroborreliosis and mixed-infection (tick-borne encephalitis + Ixodidae tick borreliosis) were examined. CD-typing of lymphocytes in the cerebral spinal fluid (CSF), measuring blood and CSF cytokine content as well as blood nitric oxide (NO) metabolites were used to identify main pathogenetic mechanisms of the immune inflammation development in the central nervous system in tick-borne encephalitis associated with the hyperproduction of NO metabolites in the blood and CSF, inflammatory cytokine reaction and apoptosis. The antioxidant cytoflavin is suggested as a drug for pathogenetic treatment of neuroinfections with modifying effect of NO. The significantly rapid reduction (p<0.05) of general brain, focal brain and neuropsychological disorders as well as the decrease (p<0.05) in the endogenous hyperproduction of NO metabolites were found in patients (n=35) who received cytoflavin compared to those (n=35) who did not receive this drug. The authors recommend to use the drug in dose 10.0 ml once a day intravenously in drops during 7—10 days.

Key words: *tick-borne infections, nitric oxide, cytoflavin.*

Эпидемиологическую ситуацию в Российской Федерации по клещевому энцефалиту (КЭ) и иксодовым клещевым боррелиозам (ИКБ) характеризует их распространенность. На протяжении последней четверти XX века заболеваемость этими инфекциями неуклонно росла [7]. Вовлечение в процесс нервной системы при данных заболеваниях усложняет диагностику и изучение микст-инфекции (МИ) [5, 8].

Известно, что нейроглиальные элементы мозга — астроциты, олигодендроциты и микроглия — активно участвуют в инициации воспаления и в иммуноопосредованных механизмах повреждения нервных клеток. Исходом нейрональной дисфункции являются два механизма гибели клеток — некроз и апоптоз. В последние десятилетия создан банк данных о роли свободнорадикального соединения окиси азота (NO) в механизмах повреждения нейронов с образованием пероксинитрит-аниона, который блокирует ряд нейрональных рецепторов и инактивирует фермент супероксиддисмутазу, что вызывает усиление свободнорадикального окисления, приводящего к гибели клетки [3, 9, 16]. Источником NO в ЦНС являются глутаматные нейроны, клетки микроглии, астроциты, а также эндотелиоциты сосудов. Отростки нейронов, содержащих нейрональную NO-синтазу (NOS), столь широко разветвлены, что практически все нейроны ЦНС располагаются в пределах нескольких мкм от источника NO. Нейрональный оксид азота участвует в системе внутри- и межклеточной сигнализации, воздействуя на клетки глии или окружающие нейроны [10]. В ЦНС роль NO в качестве нейромедиатора и/или вторичного мессенджера во многом связана с действием возбуждающей аминокислоты глутамата [3]. Снижение содержания цитоплазмати-

© А.Б. Конькова-Рейдман, Л.И. Ратникова, 2012

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2012;112:2:40

e-mail: konkova-reidman@ mail.ru

ческого цГМФ при активации клеточных рецепторов глутаматом и его производными является NO-зависимым процессом. При этом в зависимости от уровня продукции NO это соединение может как ингибировать, так и потенцировать высвобождение глутамата и аспартата. Кроме того, NO контролирует осцилляторную активность нейронов [18], но вместе с тем может вызывать гибель посредством апоптоза корковых нейронов и астроцитов [11—13].

Большинство из разработанных веществ, обладающих NO-модулирующими свойствами, находится на стадии экспериментальных исследований и доклинических испытаний. В то же время предполагается, что применение как экзогенных доноров NO-групп, так и ингибиторов продукции оксида азота может представлять собой потенциальные фармакотерапевтические стратегии [14, 17]. Современные терапевтические подходы, базирующиеся на принципах энергокоррекции, позволяют сбалансировать энергетику клетки и активизировать защитные механизмы, повышающие резистентность к оксидантному стрессу за счет активации собственных антиоксидантных систем. Они рассматриваются в настоящее время как эффективные и реально существующие методы нейропротекции. Одним из лекарственных препаратов с антиоксидантной активностью является цитофлавин. Препарат относится к группе «метаболических средств», выпускается в форме раствора для внутривенного введения. В состав цитофлавина входят следующие активные компоненты: кислота янтарная 100 мг, никотинамид 10 мг, рибоксин 20 мг, рибофлавина мононуклеотид 2 мг.

Цель настоящего исследования — количественное изучение клеточных и молекулярных маркеров иммуноопосредованного воспаления в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и сыворотке крови у больных с клещевыми нейроинфекциями для уточнения патогенеза развития воспаления в ЦНС и обоснования патогенетически ориентированных методов коррекции выявленных нарушений.

Материал и методы

За период 2002—2009 гг. были обследованы 537 больных с различными клиническими формами инфекций, передающихся иксодовыми клещами. Исследование проводилось среди пациентов, госпитализированных в клинику кафедры инфекционных болезней Челябинской государственной медицинской академии, городской центр нейроинфекций, а также в 1-е и 4-е инфекционные отделения Городской клинической больницы №8 Челябинска.

Для углубленного исследования процессов иммуноопосредованного воспаления в ЦНС и эффективности антиоксидантных препаратов были отобраны 70 больных в возрасте от 28 до 60 лет с этиологически верифицированными клиническими формами клещевых нейроинфекций: 42 пациента — с менингеальными формами КЭ, 8 — с очаговыми формами КЭ, 15 — с клещевой МИ (сочетанием безэритемной или эритемной форм ИКБ с менингеальными и очаговыми формами КЭ), 5 — с нейроборрелиозом.

При использовании лекарственного препарата цитофлавина по новым показаниям мы строго руководствовались нормативной и регламентирующей документацией Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Исследование было одобрено этическим комитетом Челябинской государственной медицинской академии.

Включение в группу исследования проводилось методом адаптивной рандомизации. Все больные были разделены на 2 группы: группа А — пациенты, получавшие базисную терапию; группа В — получавшие базисную терапию + патогенетически ориентированную терапию (цитофлавин). Использованный метод рандомизации позволил поддерживать равновесие в численности групп наблюдения систематически на протяжении всего периода их формирования.

Набор средств базисной терапии включал в себя этиотропные в зависимости от нозологии (противоклещевой иммуноглобулин рибамидил — при КЭ, цефтриаксон в дозе 2 г — при нейроборрелиозе и МИ), инфузионные (5% раствор глюкозы, 0,9% раствор натрия хлорида), ноотропные средства (церебролизин, ноотропил). Цитофлавин пациентам группы В вводили 1 раз в сутки утром внутривенно капельно (медленно) по 10,0 мл на 200 мл 5% раствора глюкозы в течение 7 дней.

Динамическое обследование пациентов проводилось при включении в исследование (1—3-е сутки), после окончания инфузий (8—10-е сутки) и на 16—18-й день от начала терапии. Проводились оценка динамики неврологических симптомов и нейропсихологическое исследование, изучались когнитивные функции. Для нейропсихологического исследования использовались: краткая шкала оценки психического статуса MMSE, шкала Спилбергера—Ханина, тест-опросник Айзенка.

Этиологическая верификация КЭ осуществлялась методом иммуноферментного анализа (ИФА), специфические антитела иммуноглобулинов классов М и G (IgM и IgG) к вирусу КЭ выявляли с помощью тест-систем Вектор-Бест (Новосибирск). Диагностика ИКБ проводилась методом ИФА с использованием тест-систем Helex (Санкт-Петербург) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением тест-систем Векто-Лайм-ДНК-ампли (Новосибирск) и Ампли-Лайм-ЭФ (Санкт-Петербург).

Все клинические формы заболеваний были верифицированы с помощью дискриминаторных для каждой патологии тестов (ИФА, ПЦР). Диагностика КЭ как в виде моноинфекции, так и в случае его сочетания с ИКБ осуществлялась сравнением титров специфических IgM и IgG в динамике; 3-кратное серологическое обследование значительно повышало чувствительность диагностики, так как у больных, получавших серотерапию в первые дни болезни, отмечалось временное угнетение активности иммуногенеза.

С целью оценки выраженности иммуноопосредованного воспаления и оксидантного стресса применяли также дополнительные лабораторные исследования. Популяционный и субпопуляционный спектры лимфоцитов ЦСЖ изучали методом лазерной проточной цитометрии на цитофлюориметре Beckman Coulter, модель Epics XL, с использованием моноклональных антител CALTAG Laboratories к CD3, CD4, CD8, CD20, CD14, CD33, CD95, CD16+56. CD-типирование мононуклеаров ЦСЖ было проведено у 15 включенных в исследование больных.

Количественную оценку содержания NO в крови проводили фотокалориметрическим методом с помощью реакции Грисса в модификации Н.Л. Емченко [6] по сум-

марному содержанию его конечных стабильных метаболитов.

Выраженность воспаления также оценивалась по содержанию отдельных, влияющих на продукцию NO, цитокинов: фактора некроза опухолей альфа (TNF-α) и ЦСЖ, интерферона гамма (ИФН-γ) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) в крови.

Контрольную группу для ликворологических исследований составили 25 больных, поступивших в инфекционное отделение с подозрением на серозный менингит, у которых цитологическое, биохимическое, бактериологическое и молекулярно-биологическое исследование ЦСЖ не выявило отклонений от соответствующих нормальных показателей: цитоз не превышал 5 клеток в 1 мкл ЦСЖ, белок 0,15—0, 45 г/л, глюкоза 2,0—4,18 ммоль/л при одновременном определении аналогичного показателя в сыворотке крови, где он в норме в 2 раза выше, хлориды 120,0—130,0 ммоль/л, IgG<40 г/л [2]. Для отбора контрольной группы использовали современные лабораторные методы иммуноанализа (латекс-агглютинация, ИФА, ПЦР).

Статистическую обработку данных проводили с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. В случае отклонения распределения от нормального достоверность различий определяли с помощью непараметрических критериев Манна—Уитни и Вилкоксона. Также использовался критерий Стьюдента. В таблицах числовые данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_L-нижний квартиль, Q_U-верхний квартиль).

Результаты и обсуждение

При сборе эпидемиологического анамнеза у обследованных больных присасывание клеща отмечали 94% пациентов с КЭ, 89,6% — с моноинфекцией ИКБ и 81,3% — с МИ (ИКБ+КЭ). Отрицали укус, но при этом находились на дачных участках или посещали лесные массивы Челябинской области 7%, еще 2,3% больных не выезжали за пределы города, а 2,3% снимали с себя ползающих клещей. Алиментарный путь инфицирования установлен у 5 (0,9%) больных (3 пациента с КЭ и 2 с ИКБ) и был связан с употреблением сырого козьего молока. Следует заметить, что в последние годы наблюдается резкое снижение числа случаев алиментарного пути заражения, что некоторые авторы объясняют снижением поголовья коз [8]. Инкубационный период варьировал в широком интервале — от 2 до 30 сут, в большинстве случаев не превышая 2 нед и в среднем составляя 9,1±2,4 дня. Интоксикационный синдром проявлялся фебрильной лихорадкой у 81,4% больных с КЭ и 90% с МИ, двухволновой характер температурной кривой отмечен преимущественно у больных с КЭ и МИ с поражением ЦНС. Длительность первой волны составляла 2—10 дней, второй 2—17 дней, продолжительность апирексии между ними была 7,3±0,44 сут.

Спектр основных клинических проявлений поражения нервной системы у больных клещевыми нейроинфекциями представлен в табл. 1. Преобладающими были признаки поражения ЦНС, преимущественно в виде менингеального синдрома — у 71,4% пациентов. У 14,2% больных наблюдались симптомы диффузного или очагового поражения полушарий мозга. Кроме общеинфекционных симптомов выявлялись общемоговые нарушения, характеризующиеся головной болью, многократной рвотой, а также различной степенью расстройств сознания от сомноленции до комы. Очаговая симптоматика в 3,3% случаев характеризовалась развитием гемипарезов центрального характера со снижением мышечной силы от 2 до 4 баллов. Мозжечковые нарушения в виде атаксии, горизонтального нистагма определялись у 2 больных. Расстройства психики, имевшиеся в 2 (3,3%) случаях, характеризовались галлюцинаторным (1 пациент) и дистимическим (1) состояниями.

Тяжесть общего состояния у большинства больных соответствовала выраженности изменений ЦСЖ. Воспалительные изменения в ЦСЖ характеризовались лимфоцитарным плеоцитозом. При нейроборрелиозе и МИ определялась тенденция к более высокому цитозу (Me 360 и 127 в 1 мкл ЦСЖ соответственно). Содержание белка в ЦСЖ у больных КЭ, как правило, не было высоким. Отмечена тенденция к более высокому уровню белка у больных нейроборрелиозом и МИ (Me от 562 до 735 мг/л). У 1 больного МИ наблюдалась белково-клеточная диссоциация.

Поражения периферической нервной системы (см. табл. 1) были наиболее представительной патологией при нейроборрелиозе. В 1 случае отмечено поражение лицевого нерва по периферическому типу. Кроме краниальных невритов наблюдалось поражение периферической нервной системы другой локализации в виде полирадикулоневритов с умеренно выраженными быстро регрессировавшими периферическими парезами и радикулярными болями. При нейрофизиологических обследованиях у 2 больных обнаружены аксональные демиелинизирующие нейропатии. В ряде случаев наблюдались вегетативные расстройства преимущественно в виде цианоза, сухости кожи и похолодания в области дистальных отделов конечностей.

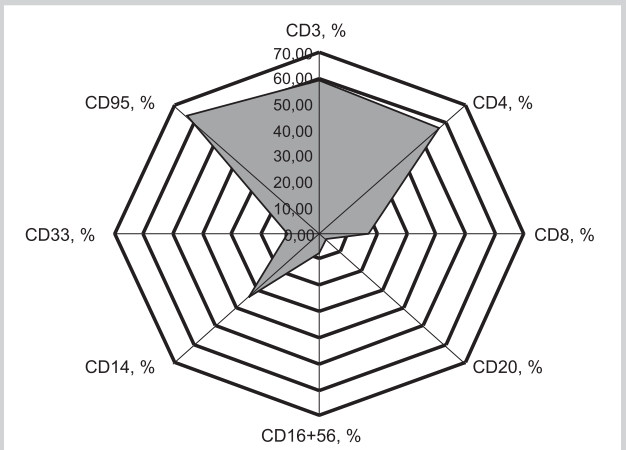
Результаты лабораторных исследований показали, что нейроформы клещевых инфекций сопровождаются отчетливо выраженной гипернитроксидемией, определяемой по достоверному (p<0,05) увеличению концентраций конечных стабильных метаболитов нитроксид-молекулы в крови (табл. 2). Подобная направленность изменений изученных нитроксидергических показателей (NO_2, NO_3, NO_x) свидетельствует о повышении в организме больных с указанной патологией продукции эндогенного оксида азота. Как следует из табл. 2, при базисной терапии не достигалось полного восстановления изученных нитроксидергических показателей, установленных в группе здоровых доноров. Индуцибельная NO-синтаза (iNOS) в норме практически не обнаруживается в клетках. В связи с тем, что огромные количества NO, образующегося с участием iNOS, могут оказывать повреждающее действие на организм, данную изоформу фермента трактуют как «патофизиологическую» [3]. Ее синтез индуцируется под воздействием микробных антигенов, TNF-α, ИФН-γ. Во многих исследованиях показано, что преобладающим типом ответа на инфекцию является экспрессия iNOS и последующая продукция NO и других высокоактивных соединений азота, таких как NO^-, ONOO — в клетках-хозяевах. TNF-α, как аутокринный регулятор, через TNFR1 индуцирует экспрессию iNOS. При этом синтезируется большое количество оксида азота и происходит апоптотическая гибель клеток [11]. Как следует из

Таблица 1. **Основные клинические проявления поражений нервной системы у больных клещевыми нейроинфекциями**

Синдром	Число пациентов	
	n	%
Менингеальный	50	71,4
Менингоэнцефалит, в том числе:	10	14,2
нарушение сознания:		
сомноленция	4	5,7
сопор	2	2,8
кома	0	—
центральные парезы и параличи	2	2,8
Энцефалопатия	1	1,4
Психоорганический синдром	2	2,8
Краниальные нейропатии	1	1,4
Мозжечковые расстройства	2	2,8
Вялые парезы и параличи	1	1,4
Периферические нейропатии	2	2,8
Корешковый синдром	1	1,4
Всего	70	100

Таблица 2. **Содержание цитокинов и показатели нитроксидергических процессов в сыворотке крови и ЦСЖ больных КЭ, ИКБ и МИ (Me [Q_L—Q_U])**

Показатель	КЭ	ИКБ	МИ	Контроль
TNF-α (кровь), пкг/мл	11,61 [0,00—18,93]	12,27 [0,00—14,57]	19,05 [11,13—26,14]	0,30 [0,14—0,46]
TNF-α (ЦСЖ), пкг/мл	2,03 [0,00—5,57]	3,0 [0,00—5,34]	2,8 [0,00—4,47]	0,001 [0,00—0,001]
ИФН-γ (кровь), пкг/мл	75,46 [64,82—95,07]	290,00 [77,65—1906,00]	78,97 [65,44—252,70]	9,19 [7,57—10,81]
ИЛ-4 (кровь), пкг/мл	16,34 [14,90—42,14]	18,05 [17,80—31,30]	18,37 [8,26—99,92]	4,8 [3,50—7,90]
NO_2 (кровь), мкмоль/л	4,60 [3,60—6,80]	6,90 [4,31—8,40]	4,75 [3,45—5,85]	3,70 [3,20—4,04]
NO_x (кровь), мкмоль/л	27,90 [23,90—30,10]	29,60 [24,60—36,20]	30,60 [26,50—39,70]	13,40 [11,34—14,40]
NO_3 (кровь), мкмоль/л	21,20 [18,50—24,10]	22,40 [17,20—30,85]	27,21 [19,30—33,35]	9,30 [8,30—10,50]



CD-типирование мононуклеаров ЦСЖ у больных клещевыми нейроинфекциями. Темный фон — процентный состав типов мононуклеаров.

табл. 2, у больных с КЭ, ИКБ и МИ по сравнению с группой контроля наблюдалось достоверное (p<0,05) повышенное содержание TNF-α.

Клеточные кооперативные взаимодействия в ходе формирования специфического иммунного ответа на локальном уровне развиваются между фагоцитирующими, антигенпрезентирующими и иммунокомпетентными лимфоцитами. С помощью рутинных методов оценки клеток ЦСЖ подтверждены данные об общем росте клеток в ЦСЖ за счет мононуклеаров с формированием лимфоцитарного плеоцитоза, что является характерным дифференциально-диагностическим признаком клещевых нейроинфекций. С помощью проточной цитофлюориметрии выявлено формирование в ЦСЖ не только лимфоцитарного плеоцитоза (роста $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), но и моноцитоза (число $CD14^+$-клеток составило 34%). Как показало настоящее исследование (см. рисунок), в ответ на проникновение патогенов в ЦНС формируется определенное соотношение иммунных клеток в ЦСЖ, отражающее характер локальной иммунной реакции: увеличение индекса $CD4^+/CD8^+$ до 3,4—5,6, в то время как нормальная пропорция этих клеток в крови колеблется в пределах 1,5—2,2. Преимущественный рост в ЦСЖ мононуклеаров ($CD14^+$-клеток и популяции $CD3^+$-лимфоцитов) и преобладание их в воспалительном экссудате характерны для Th1-зависимого типа иммуноопосредованного воспаления, что не исключает CD8-цитотоксического действия лимфоцитов, численность которых в ЦСЖ в 8 раз превысила число В-клеток.

Методом наименьших квадратов между суммарной концентрацией NO_x и процентным содержанием клеток, экспрессирующих CD14-маркер, установлена корреляционная зависимость с коэффициентом парной корреляции (r=0,505, p<0,001), что делает предположение о моноцитарно-макрофагальном происхождении оксида азота в ЦСЖ правомерным. Локальное действие NO на иммунные клетки может оказывать прямой апоптогенный эф-

Таблица 3. **Результаты нейропсихологического тестирования пациентов (в баллах)**

Тест	Группа А, базисная терапия (*n*=35)	Группа В, цитофлавин+ базисная терапия (*n*=35)	*p*
MMSE	25,0±0,7	28,0±0,4	<0,05
Нейротизм	17,37±0,44	14,44±0,68	<0,05
Реактивная тревога	28,73±1,52	27,60±1,94	н/д
Личностная тревога	46,25±1,29	35,57±2,29	<0,01

Таблица 4. **Содержание метаболитов NO в сыворотке крови больных клещевыми нейроинфекциями до и после лечения цитофлавином (Me [Q_L—Q_U])**

Показатель	Группа А, базисная терапия (*n*=35)	Группа В, базисная терапия + цитофлавин (*n*=35)	*p* (парный тест Вилкоксона)
NO_2	3,35 [3,30—4,60]	2,70 [1,90—2,95]	0,001
NO_x	24,50 [20,40—28,40]	18,00 [18,00—22,60]	0,006
NO_3	15,45 [15,20—18,80]	13,29 [15,70—20,30]	н/д

фект, описанный многими авторами для данного соединения и его метаболитов, и согласуется с полученными нами данными о достоверно высоких показателях готовности лимфоцитов ЦСЖ к Fas-зависимой программированной гибели, установленной на основании определения CD95-мембранного рецептора в 64% клеток ЦСЖ. Таким образом, экспрессия гена *iNOS* с гиперпродукцией указанного метаболита вызывает серьезные патофизиологические изменения: увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера, активацию клеточного состава микроглии с развитием иммунопатологических реакций [4, 15]. Индуцируемое иммунное воспаление приводит к накоплению микроглиальных клеток, иммунных клеток крови, а затем запускаются антигенпрезентирующие механизмы и развивается регионарный иммунный ответ Th1-типа при участии пришлых и резидентных клеток.

Эффективность цитофлавина

Отмечена хорошая переносимость терапии цитофлавином. Побочных реакций не было.

Анализ динамики основных субъективных симптомов заболевания свидетельствовал о более быстром исчезновении головной боли, слабости и повышенной раздражительности в группе пациентов, получавших цитофлавин. К моменту окончания инфузий у большинства больных восстанавливался сон, уменьшалась утомляемость. На 8-й день после завершения инфузий цитофлавина наблюдалась отчетливая тенденция к регрессу общемозговой симптоматики и собственно менингеального симптомокомплекса, а к 18-му дню комплексной терапии — существенное снижение анизорефлексии и чувствительных корешковых расстройств. В табл. 3 отображены результаты нейропсихологического тестирования пациентов в двух исследуемых группах. У пациентов, получавших инфузии цитофлавина, по сравнению с группой базисной терапии получены достоверно (p<0,05) лучшие показатели состояния мнестико-интеллектуальных функций (MMSE), выраженности тревоги.

Динамика нитроксидергических показателей в двух обследуемых группах представлена в табл. 4. Нитроксиднегативная модификация патогенетически ориентированной терапии цитофлавином привела к нормализации содержания метаболитов NO. Межгрупповые различия оказались статистически значимы (p<0,05). Целесообразность усиления базисной терапии за счет нитроксиднегативного потенциала подтверждается положительными сдвигами лабораторных показателей у больных группы В, что позволяет сделать вывод об ингибирующем влиянии цитофлавина на продукцию эндогенного оксида азота.

Таким образом, можно заключить, что основными патогенетическими механизмами при развитии иммунного воспаления в пределах ЦНС при клещевых нейроинфекциях являются: 1) L-аргинин-зависимый механизм с гиперпродукцией метаболитов NO в крови и ЦСЖ; 2) прогрессирующий апоптоз как результат прямого проапоптогенного действия NO на клетки-мишени и опосредованного действия нейропатогенов через активацию TNF-α и рецептора CD95; 3) воспалительная цитокиновая реакция; 4) формирование специфического иммунного ответа на локальном уровне между фагоцитирующими, антигенпрезентирующими и иммунокомпетентными лимфоцитами. Использование цитофлавина с целью коррекции гиперпродукции оксида азота у больных клещевыми нейроинфекциями является патогенетически обоснованным[1]. Воздействие препарата на метаболизм нитроксид-молекулы можно объяснить его составом, в который входят известные фармакологические препараты [1]. Рибоксин — агонист пуринергических рецепторов, участвующий во внутриклеточной биотрансформации аденозина, который задействован в образовании NO, регулируя образование эндотелиальной NOS через свой ингибиторный белок (Gi). Известно, что нейрональная NOS способна образовывать оксид азота, который усугубляет тканевое повреждение, в то время как эндотелиальная NOS вызывает системную вазодилатацию и улучшает кровообращение. Рибоксин, как и янтарная кислота, осуществляет неконкурентную блокаду NMDA-рецепторов и воздействует на эксайтотоксичность, препятствуя инфузии кальция и натрия в нейроны и глию. Янтарная кислота также ускоряет оборот дикарбоновой части цикла трикарбоновых кислот, увеличивает объем энергии, необходимой для синтеза АТФ. Ферменты цикла Кребса относятся к группам мишеней для NO, где он реализует свое действие.

[1]Патент на изобретение №2007103435/14(003704) «Применение цитофлавина для лечения клещевых нейроинфекций».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Афанасьев В.В.* Цитофлавин в интенсивной терапии. СПб 2005; 35.
2. *Базарный В.В.* Принципы лабораторного исследования ликвора. Екатеринбург 2003; 18.
3. *Башкатова В.Г., Раевский К.Е.* Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата. Биохимия 1998; 63: 7: 1020—1027.
4. *Беляева И.А., Чехонин В.П. и др.* Гематоэнцефалитический барьер. Журн неврол и психиат 1999; 8: 57—62.
5. *Деконенко Е.П.* Энцефалиты и энцефалопатии при Лайм-боррелиозе. Нейроиммунология 2005; 2: 25.
6. *Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В.* Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. Клин лаборат диагностика 1994; 6: 19—20.
7. *Злобин В.И.* Эпидемиологический мониторинг и профилактика иксодовых клещевых инфекций в условиях сочетанных природных и антропургических очагов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2008; 2: 10—14.
8. *Иерусалимский А.П.* Клещевые нейроинфекции с позиции клинициста-невролога. Журн неврол и психиат 2006; 2: 71—74.
9. *Исаева М.П., Леонова Г.М., Кожемяко В.Б. и др.* Апоптоз как механизм цитопатического действия вируса клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии 1997; 4: 182—186.
10. *Bredt D.S., Snyder S.H.* Nitric oxide, a novel neuronal messenger. J Neuron 1994; 8: 1: 3—11.
11. *Brady T.S., Chang L.Y., Day B.J. et al.* Extracelluar superoxide dismutase is upregulated with inducible nitric oxide synthase after NF-kappa B activation. J Physiol 1997; 273: 5: 1002—1006.
12. *Clarck D. et al.* Curculation of energy metabjlism in brain. In Basic Neurochemistry 1994; 5: 645—681.
13. *Downen M., Amaral T.D., Hua L.L. et al.* Neuronal death in cytokine-activated primary human brain cell culture:role of tumor necrosis factor-alpha. J Glia 2003; 28: 2: 114—127.
14. *Katsuama K., Kato N. et al.* Dexametazoni inhibits i-NOS NF kappa B and mRNA i-NOS expression. Endocrinology 1999; 140: 5: 76—78.
15. *Kendell E., Swartz J.* Principles of Neural Sceinces. Apltton and Lange 2000; 1134.
16. *Komatsu T., Ireland D.D.C., Chen N. et al.* Neuronal expression of NOS-1 is required for host recovery from viral encephalitis. J Virology 1999; 5: 87—89.
17. *Muscara M.N. et al.* Theurapeutic potential of nitric oxide donors and inhibitors. Am J Physiol 1999; 276: 1313—1316.
18. *Pape H.C., Mager R. et al.* Neuronal NO-synthase as a factor of neuron activity. J Neuron 1999; 9: 441—448.