Опыт применения цитофлавина в составе комплексной терапии у больных клещевым энцефалитом

А.Г. СЕЛЕЗНЁВА[1], А.Г. ПЕТРОВА[2]

[1]Иркутская областная инфекционная клиническая больница; [2]Иркутский государственный медицинский университет

The use of cytoflavin in the complex treatment of patients with tick-borne encephalitis

A.G. SELEZNEVA, A.G. PETROVA

Regional Hospital of Infectional Diseases, Irkutsk; State Medical University, Irkutsk

Ключевые слова: *клешевой энцефалит, цитофлавин.*

Key words: *tick-borne encephalitis, cytoflavin.*

Клещевой энцефалит — природно-очаговая трансмиссивная вирусная инфекция, характеризующаяся преимущественным поражением центральной нервной системы [2, 3]. Ежегодно в России, в том числе и в Иркутской области, регистрируется высокая заболеваемость клещевым энцефалитом [2, 5].

Одним из патогенетических звеньев любого воспалительного процесса, в том числе и при энцефалите, является усиление свободнорадикальных процессов и развитие оксидантного стресса [1, 7]. В клинической практике широко применяется отечественный антиоксидант и церебропротектор цитофлавин — комплексный препарат, содержащий янтарную кислоту, инозин, никотинамид и рибофлавин. Препарат оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное и энергокорригирующее действие, его применение в комплексной терапии нейроинфекций обусловлено компенсацией тканевой гипоксии, дезинтоксикацией, редукцией перекисного окисления липидов [4, 7].

На базе Иркутской областной инфекционной клинической больницы в 2005—2011 гг. было проведено исследование с целью оценки эффективности и безопасности цитофлавина при лечении клещевого энцефалита. Результатам этого исследования и посвящена настоящая статья.

Материал и методы

В исследование были включены 69 пациентов обоего пола в возрасте от 2 до 72 лет, прошедшие обследование и лечение в Иркутской областной инфекционной клинической больнице, с верифицированным диагнозом «клещевой энцефалит» с менингеальной или очаговыми формами заболевания. Во всех случаях диагноз был подтвержден обнаружением специфических IgM к вирусу клещевого энцефалита методом иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета.

Все включенные в исследование больные получали базовую этиотропную терапию (иммуноглобулин против клещевого энцефалита, индукторы интерферона — циклоферон [6] или йодантипирин), инфузионную, дегидратирующую терапию, глюкокортикоидные гормоны.

Для изучения эффективности цитофлавина пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили 42 больных, в среднем возрасте 33,0 года (доверительный интервал — ДИ — 28,0—37,9 года), которые получали в составе комплексной терапии цитофлавин в дозе: взрослым — по 10,0 мл в разведении на 5% растворе глюкозы внутривенно (капельно или инфузоматом); детям — из расчета по 1,0 мл на 1 год жизни. Препарат назначался при тяжелом течении заболевания дважды в сутки, при средней степени тяжести — однократно. Курс внутривенного введения цитофлавина составлял 10 дней, в дальнейшем препарат назначался перорально по 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 дней. Группу сравнения составили 27 пациентов, средний возраст — 36,4 года (ДИ — 30,2—42,6 года), которые в дополнение к базовой терапии получали 20% раствор пирацетама в разведении на физиологическом растворе по 10,0 мл внутривенно в течение 5 дней, с последующим пероральным приемом пирацетама по 800 мг 3 раза в сутки. У детей расчет дозировки пирацетама проводился из расчета 100 мг/кг массы тела в сутки внутривенно в течение 5 дней, с последующим пероральным приемом в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки 3 раза в день.

В исследование были включены пациенты с менингеальной, менингоэнцефалитической, менингоэнцефалополиомиелитической, энцефалитической, полиневритической формами клещевого энцефалита, а также больные с микст-инфекцией — сочетанием клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза (табл. 1). Пациенты обеих групп, основная и сравнения, при включении в исследование не имели достоверных различий по клиническим и социально-демографическим характеристикам.

В ходе исследования оценивались субъективные жалобы больных, отслеживалась динамика температурной кривой, неврологического статуса, проводились клинические исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Эффективность терапии оценивали по быстроте регресса клинических симптомов заболевания, продолжительности средних сроков госпитализации. Безопасность препарата оценивали по наличию субъективных жалоб и объективных нежелательных явлений.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программ Statistica 6.0 и Биостатистика. Для описательной статистики рассчитывались значения средних величин и 95% ДИ. Для определения статистической значимости различий долей использовались z-критерий и критерий Манна—Уитни.

© А.Г. Селезнёва, А.Г. Петрова, 2012

Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova 2012;112:7:68

e-mail: dr_ilina@yahoo.com

Таблица 1. **Структура клинических форм клещевого энцефалита (число пациентов) у включенных в исследование больных**

Клиническая форма заболевания	Основная группа (*n*=42)	Группа сравнения (*n*=27)
Менингеальная	28	19
Менингоэнцефалитическая	7	3
Менингоэнцефалополиомиелитическая	6	1
Энцефалитическая	1	1
Полиневритическая	0	3
В том числе двухволновое течение	13	3
В том числе микст-инфекция (клещевой энцефалит +клещевой боррелиоз)	5	4

Таблица 2. **Эффективность проводимой терапии (средние значения и ДИ)**

Длительность клинических симптомов, дни	Основная группа (*n*=42)	Группа сравнения (*n*=27)	*p*
Температурная реакция	3,90 (2,54—5,27)	10,67 (7,02—14,31)	<0,001
Головная боль	7,02 (5,33—8,72)	7,41 (4,82—10,00)	н/д
Астенические проявления	13,4 (11,03—15,88)	13,70 (9,77—17,64)	н/д
Ликворологические изменения	18,04 (15,87—20,0)	21,0 (17,12—24,88)	<0,05
Менингеальные симптомы	7,24 (5,26—9,22)	9,96 (7,01—12,92)	<0,05
Койко-дни	21,1 (193—22,8)	21,4 (18,3—24,5)	н/д

Примечание. p — достоверность различий по критерию Манна—Уитни между группами больных.

Результаты и обсуждение

Результаты лечения пациентов в обеих группах представлены в табл. 2. На фоне лечения цитофлавином достоверно быстрее ($p<0,001$) отмечалась нормализация температуры (в среднем — через 3,9 дня), тогда как в группе сравнения повышенная температура сохранялась более 10 дней (в среднем — 10,7 дня). У большинства больных группы сравнения отмечался длительный субфебрилитет.

Регресс менингеальных симптомов в основной группе наблюдался в среднем через 7,24 дня, а в группе сравнения — через 9,96 дня ($p<0,05$).

Одним из основных критериев оценки эффективности лечения была динамика санации ЦСЖ. В группе цитофлавина она наблюдалась в среднем через 18,1 дня, в то время как в группе сравнения — через 21,0 день ($p<0,05$), несмотря на то что в основной группе показатели ЦСЖ исходно характеризовались более высоким плеоцитозом (589,9 клеток в мм^3, ДИ — 336,6—843,3), чем в группе сравнения (353,2 клеток в мм^3, ДИ — 178,1—528,33; $p=0,02$).

Летальных исходов в основной и контрольной группах зарегистрировано не было. Продолжительность лечения в основной группе в среднем была меньше, чем в группе сравнения, несмотря на то что не было отмечено статистически значимых межгрупповых различий по срокам исчезновения жалоб на головную боль, общую слабость, восстановления двигательных расстройств, по средним срокам госпитализации.

Переносимость цитофлавина была хорошей. Связанных с препаратом нежелательных явлений, послуживших причиной преждевременного прекращения терапии, не зарегистрировано. Все больные полностью завершили курс лечения, что является показателем безопасности препарата.

Таким образом, на фоне лечения цитофлавином у пациентов с клещевым энцефалитом зарегистрирован более быстрый регресс температурной реакции, менингеальных симптомов, санации ЦСЖ. Препарат хорошо переносился больными, сочетался с другими лекарственными средствами, используемыми для лечения клещевого энцефалита. Следует отметить мягкий седативный эффект цитофлавина, благоприятно влияющий на психоэмоциональное состояние больных клещевым энцефалитом в остром периоде, в том числе при психомоторном возбуждении.

На основании подтвержденной в исследовании эффективности церебропротектора цитофлавина можно рекомендовать его для более широкого включения в программы лечения пациентов с клещевым энцефалитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аитов К.А., Борисов В.А., Прокопьева П.Л. и др.* Детоксикация тяжелого течения боррелиоза с помощью соли янтарной кислоты. Вестник СПб ГМА им. И.И. Мечникова 2004; 4: 153—155.
2. *Злобин В.И., Горин О.З.* Клещевой энцефалит: Этиология. Эпидемиология и профилактика в Сибири. Новосибирск: Наука 1996; 350.
3. *Злобин В.И.* Клещевой энцефалит в Российской Федерации. Этиология, эпидемиология и стратегия профилактики. Terra medica nova 2010; 2: 13—21.
4. *Исаков В.А., Архипов Г.С., Аспель Ю.В. и др.* Новый нейропротектор цитофлавин в терапии нейроинфекций. Вестник СПб ГМА им. И.И. Мечникова 2003; 1—2: 105—109.
5. *Медведева Н.Ю., Аитов К.А.* К клинике сочетанного течения природноочаговых клещевых трансмиссивных инфекций. Журнал инфекционной патологии 2011; 18: 3—4: 81—82.
6. *Ратникова Л.И., Миронов И.Л., Ермакова Н.В.* Циклоферон в комплексном лечении больных с лихорадочной и менингеальной формами клещевого энцефалита. Рос мед журн 2004; 6: 16—18.
7. Цитофлавин. Сборник научных статей (2006—2007). СПб: Тактик-Студио 2008; 168.