

Эффективность цитофлавина в терапии энцефалопатий у больных нейроинфекциями

В. А. ИСАКОВ, А. Л. КОВАЛЕНКО, О. В. МАРТЫНОВА, В. В. ТУРКИН, В. И. МАКАРОВ

СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера, ООО «НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург

Efficacy of Cytoflavin in Therapy of Encephalopathy in Patients with Neuroinfection

V. A. ISAKOV, A. L. KOVALENKO, O. V. MARTYNOVA, V. V. TURKIN, V. I. MAKAROV

Academician I. P. Pavlov St.Petersburg Medical University
L. Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St.Petersburg
Polysam Co., St.Petersburg

Проведено исследование применения раствора цитофлавина в комплексной терапии больных нейроинфекциями. Установлено положительное влияние препарата на клиническое течение заболевания, что проявлялось снижением выраженности симптомов интоксикации и менингеальных знаков к 11-му дню терапии в сочетании с улучшением ликворологической картины. Эффективность цитофлавина также подтверждена нормализацией биоэлектрической активности головного мозга по данным электроэнцефалограммы, а также восстановлением уровня антиоксидантов — металлопротеидов и супероксиддисмутазы, что говорит о противовоспалительном и антиоксидантном действии препарата. Применение таблеток цитофлавина в периоде ранней реконвалесценции способствовало более раннему восстановлению интеллектуально-мнестических реакций. В целом, использование цитофлавина способствует благоприятному течению и исходу нейроинфекций, может быть рекомендовано в остром периоде и при реабилитации больных, перенёсших нейроинфекции.

Ключевые слова: цитофлавин, нейроинфекции, ликворологическая картина, антиоксиданты, биоэлектрическая активность, интеллектуально-мнестические реакции.

The use of cytoflavin solution in complex therapy of patients with neuroinfection was studied. It showed a favourable effect on the disease clinical process, evident from less pronounced intoxication and meningeal signs by the 11th day of the treatment and improvement of the liquorological picture. The cytoflavin efficacy was also confirmed by normalization of the brain bioelectric activity evident from the electroencephalograms and by reduction of the level of antioxidants, such as metalloproteids and superoxidodismutase, that was in favour of the drug antiinflammatory and antioxidant effects. The use of cytoflavin tablets during in early convalescence period promoted earlier recovery of the intellectual and mnesic reactions. On the whole, the use of cytoflavin promoted favourable process and outcomes of neuroinfections and could be recommended for the use during the acute state and rehabilitation of the patients.

Key words: cytoflavin, neuroinfections, liquorological picture, antioxidants, bioelectric activity, intellectual and mnesic reactions.

Введение

Тяжёлые формы вирусных и бактериальных нейроинфекций (НИ) характеризуются выраженной интоксикацией и развитием гипоксии, нарушениями микроциркуляции с поражением различных органов и систем, снижением иммунобиологической резистентности и метаболической активности нейтрофилов, сенсбилизацией лейкоцитов периферической крови к бактериальным и вирусным аллергенам. Это во многом связано с образованием активных форм кислорода (АФК) и продуктов перекисного окисления ли-

пидов (ПОЛ), с нарушением равновесия в системе протеолитического контроля. Указанные механизмы могут быть причиной развития астенического синдрома, осложнений и затяжного течения болезни, обострений хронических сопутствующих заболеваний [1—3].

Дефицит кислорода при разной степени тяжести гипоксии может приводить к ограниченному либо полному подавлению аэробного образования энергии в результате нарушения энергосинтезирующей функции дыхательной цепи митохондрий. Ишемия головного мозга способствует деструкции клеточных мембран нейронов и глиальных элементов, а также капиллярного русла за счёт нарушения внутриклеточного ионного го-

© Коллектив авторов, 2010

Адрес для корреспонденции: 197089 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. СПбГМУ имю акад. И. П. Павлова

меостаза и метаболизма макроэргических соединений [4—6]. Жизнеспособность клеток в ишемической зоне определяется балансом целого ряда высокоэнергетических процессов — обеспечение функциональной активности клеток, сохранение (восстановление) мембранных структур и ядерного состава. В связи с этим метаболическая и нейропротективная терапия, позволяющие снизить энергозатраты нейронов, поможет им пережить неблагоприятный период и сохранить свою структуру [7—9]. В клинической практике широко применяются соединения янтарной кислоты, антиоксидантные и цитопротекторные свойства которой хорошо известны. Наиболее быстрым альтернативным путём коррекции тканевой гипоксии является сукцинатаксидазное окисление, которое достигается через повышение активности сукцинатдегидрогеназы и улучшение проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клетки [7, 10—12].

Новый отечественный препарат цитофлавин (ЦФЛ, производства ООО «НТФФ «Полисан») — комплексный препарат с выраженным нейропротекторным действием, содержащий янтарную кислоту, рибоксин, никотинамид и рибофлавина мононуклеотид. ЦФЛ обладает антиоксидантным и антигипоксантным действием, оказывает положительное влияние на энергообразование в клетке, уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной (АО) защиты. ЦФЛ активирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, ресинтез макроэргов, способствует утилизации глюкозы и жирных кислот. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что препарат обладает антиишемическим действием, улучшает коронарный и мозговой кровотоки, восстанавливает сознание, в том числе при нейроинфекциях (НИ) [6, 8, 11, 12]. Включение ЦФЛ в комплексную интенсивную терапию в первые 48 часов заболевания ишемическими или геморрагическими инсультами сопровождается регрессом постишемических свободнорадикальных нейрональных и глиальных функционально-морфологических повреждений, уменьшением тяжести очаговых неврологических расстройств [5, 6, 13].

Цель настоящего исследования — изучение клинической эффективности цитофлавина в терапии энцефалопатий у взрослых больных нейроинфекциями.

Материал и методы

Под наблюдением находились 95 больных: 52 больных серозным менингитом (СМ), 25 — гнойным менингитом (ГМ), 18 — клещевым энцефалитом (КЭ) (менингеальная форма). Основная группа (ОГ) состояла из 65 больных обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет, которым кроме базисной терапии парентерально назначали ЦФЛ. Среди больных основной группы 7 были с тяжёлыми формами нейроинфекции (2 — умерли,

в том числе 1 — с менингеальной формой КЭ умер на 4-й день, 1 — с ГМ скончался на 7-й день болезни), 50 — средней тяжести, у 8 больных было лёгкое течение. Сходное распределение было и среди 30 больных контрольной группы (КГ).

Сознание было сохранено у 93 человек. При люмбальной пункции у всех больных ликворологическое давление было повышено: цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) (вытекала частыми каплями). Неврологический статус: у 81 больного отмечалась неврологическая микросимптоматика в виде нистагма, симптомов орального автоматизма, симптома Бабинского, повышенные рефлексы и анизорефлексия, у 6 больных — лёгкий нижний парапарез, у 6 — периферический парез лицевого нерва.

Цитофлавин вводили внутривенно капельно по 10 мл стерильного раствора в 200 мл 5% глюкозы 1 раз в сутки 10 дней подряд. Препарат назначали с основными патогенетическими средствами в первые 2—3 дня после госпитализации в стационар. Больные контрольной группы получали лишь базисную терапию: парентерально антибиотики (пенициллин или левомицетин сукцинат), инфузионно 0,9% раствор хлорида натрия и 5% раствор глюкозы, а также витамины В₁, В₆ и С, эуфиллин, при необходимости мочегонные (лазикс, маннитол), глюкокортикоидные гормоны (преднизолон).

Всем больным выполнялись стандартные клинические исследования крови и мочи, рентгенограммы лёгких, черепа, придаточных пазух носа. Больных осматривали невропатолог, окулист и ЛОР-врач, а также при необходимости другие специалисты. Серологическое обследование включало постановку по общепринятой методике в динамике РСК и РТГА с антигенами вирусов гриппа А и В, аденовирусов, парагриппа, респираторно-синтициальных вирусов, микоплазменным и герпетическими антигенами. Диагностической считали 4-кратную и более сероконверсию. Исследования выполняли согласно приложению 4 к Приказу Минздравмедпрома России №101/46 от 19.04.95г.

Специальные лабораторные и инструментальные исследования проводили перед назначением ЦФЛ, через 5-6 дней после начала терапии, после окончания лечения ЦФЛ (11-й день терапии), перед выпиской (выборочно) и при ухудшении состояния. Состояние антиоксидантной системы (АОС) определяли по содержанию металлопротеидов (МП) в сыворотке крови и ЦСЖ — трансферрина (ТФ), церулоплазмينا (ЦП), лактоферрина (ЛФ) и супероксиддисмутазы (СОД) плазмы с помощью тест-систем для твердофазного иммуноферментного анализа. Эти же показатели использовали для оценки эффективности проводимой АО терапии [14].

Функциональное состояние ЦНС оценивали по параметрам спонтанной биоэлектрической активности головного мозга при электроэнцефалографическом (ЭЭГ) исследовании с помощью 16-канального электроэнцефалографа с компьютерной приставкой (фирма «Мицар», СПб, версия 1995 г.) трехкратно в динамике. Оценивали среднюю амплитуду и спектральный состав ЭЭГ в каждом отведении. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью оценки критериев Стьюдента, а также методом углового преобразования Фишера (Сепетлиев Д., 1968). Расчеты проводились на микро-ЭВМ СМ-1800.

Результаты и обсуждение

Инъекции ЦФЛ хорошо переносились больными, аллергических реакций не было. На фоне лечения ЦФЛ у 65 больных ОГ быстрее прошли основные клинические симптомы болезни по сравнению с КГ: симптомы интоксикации (слабость, нарушение сна, снижение аппетита) и менингеальные знаки достоверно быстрее исчезали на фоне лечения ЦФЛ; в меньшей степени ска-

Таблица 1. Частота и продолжительность клинических симптомов у больных нейроинфекциями на фоне лечения цитофлавином

Симптомы	Число больных, у которых сохранялись клинические симптомы с учётом дня госпитализации			
	1–3-й день		7–11-й день	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ
Лихорадка	29 (45%)	9 (30%)	12 (20%)	6 (20%)
Симптомы интоксикации	19 (30%)	5 (15%)	5 (20%)	15 (50%)
Головная боль	13 (20%)	3 (10%)	16 (25%)*	10 (50%)
Тошнота, рвота	48 (75%)	22 (75%)	0*	2 (5%)
Менингеальные симптомы	16 (25%)	5 (15%)	10 (15%)	13 (45%)

Примечание. * – $p < 0,05$ на 7–11 день. Здесь и в табл. 2: ОГ – основная группа (ЦФЛ); КГ – контрольная группа.

Таблица 2. Динамика санации ЦСЖ у больных нейроинфекциями с учётом вида терапии

Показатели ЦСЖ (в норме)	Показатели ЦСЖ после лечения			
	серозные менингиты		гнойные менингиты	
	ОГ (ЦФЛ)	КГ	ОГ (ЦФЛ)	КГ
Цитоз, 5 кл/мкл (до 5,0)	21	47	19	53
Белок, г/л (0,16–0,33)	0,33	0,4	0,33	0,33

зался приём ЦФЛ на продолжительности лихорадки и тошноты, и рвоты (табл. 1). Через 7 дней после госпитализации интоксикация сохранялась у 20% больных, леченных ЦФЛ, и у 50% лиц в КГ; менингеальные симптомы сохранялись в 15% и 45% соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, значительно менее выражены были клинические проявления симптомов интоксикации на 5-й день лечения в ОГ по сравнению с КГ. Динамика угасания менингеального синдрома (МС) в 1–5 сутки была более выражена в ОГ, а также МС достоверно реже встречался на 5-е сутки в ОГ, чем у больных КГ, где МС исчезал лишь к 10–11 дню ($p < 0,05$).

При анализе гемограммы оказалось, что назначение ЦФЛ не влияло на содержание эритроцитов, гемоглобина, СОЭ и после лечения их значения были сопоставимы в ОГ и КГ. Содержание лейкоцитов до лечения в ОГ было $12,0 \times 10^9/\text{л}$, в КГ – $13,1 \times 10^9/\text{л}$, после лечения – $7,2 \times 10^9/\text{л}$ и $9,5 \times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p < 0,05$). Продолжительность госпитализации больных составила для ОГ – $51 \pm 2,6$ койко-дней, для КГ – $59 \pm 3,0$ койко-дня ($p < 0,05$).

Динамика санации ЦСЖ у больных в зависимости от вида терапии представлена в табл. 2. Так, в группе больных с бактериальными (гнойными) менингитами (ГМ) цитоз до лечения составлял 3453 клетки в 1 мкл ЦСЖ (нейтрофилы – 100%), белок – 3,3 г/л. После курса ЦФЛ на 10–12-й день от начала лечения цитоз у больных ОГ был 21 кл/мкл (лимфоциты – 100%), белок – 0,33 г/л, в группе больных КГ – 47 кл/мкл (лимфоциты – 93%, нейтрофилы – 7%), белок – 0,4 г/л. Следовательно, содержание клеток в 1 мкл ЦСЖ в ОГ было достоверно ниже и ЦСЖ санировалась быстрее по сравнению с КГ. У одного больного ОГ повышенный цитоз сохранялся после 10-го дня

лечения (190 кл/мкл, лимфоциты – 82%, нейтрофилы – 8%), в то время как повышенный цитоз в КГ был у 3 больных ($p < 0,05$).

При вирусных (серозных) менингитах в ЦСЖ до лечения было 120 кл/мкл (лимфоциты – 92%, нейтрофилы – 8%), белка – 0,33 г/л. После лечения ЦФЛ на 10–12 день у больных ОГ лимфоцитарный цитоз был 19 кл/мкл, в КГ (базисная терапия) – 53 кл/мкл ($p < 0,05$), белок в обеих группах – по 0,33 г/л. В целом в ОГ (получали ЦФЛ) после 10–12-го дня терапии повышенный цитоз сохранялся у 5 больных (8%), а в КГ – у 10 больных (30%, $p < 0,05$). Таким образом, назначение ЦФЛ способствовало более доброкачественному клиническому течению нейроинфекции, быстрее нормализовался качественный и количественный состав ЦСЖ.

ЭЭГ-исследования были проведены 51 больному ОГ, которым в лечении использовали внутривенное капельное введение ЦФЛ, и 20 больным, получавшим только базисную терапию (КГ). В ОГ у 2 пациентов с крайне тяжёлым течением менингоэнцефалита в коматозном состоянии на ЭЭГ регистрировались грубые общемозговые нарушения электроактивности в виде распространённой синхронизированной дельта-активности, свидетельствующей о дисфункции бульбарных отделов ствола мозга, отсутствии реакции на функциональные нагрузки и низкой амплитуде.

Все больные поступили в стационар на 1–5-е сутки болезни. На фоне лечения ЦФЛ состояние улучшилось на 5-й день терапии, неврологическая симптоматика исчезла на 5–6-й день (за исключением одного больного со стойким симптомом пареза VII пары черепно-мозговых нервов), что коррелировало с улучшением функционального состояния головного мозга на ЭЭГ.

Таблица 3. Содержание металлопротеидов в сыворотке крови (СК) и ЦСЖ у больных нейроинфекциями с учётом вида терапии

Показатели	Группы больных и вид терапии			
	цитофлавин (n=63)		базисная терапия (n=30)	
	СК	ЦСЖ	СК	ЦСЖ
Уровень металлопротеидов (СК* / ЦСЖ**) у обследованных лиц				
Трансферрин (N = 2,344±0,048 г/л / 2,438±0,034 г/л)				
1-е обследование	1,854±0,035	1,917±0,030	1,780±0,045	1,760±0,020
2-е обследование	2,270±0,040	2,376±0,039	1,660±0,010	1,998±0,014
(1–2)***	↑ на 23%	↑ на 24%	↓ на 6,7%	↑ на 13,5%
Лактоферрин (N = 0,405±0,032 мкг/мл / 0,428±0,012 мкг/мл)				
1-е обследование	0,457±0,025	0,435±0,015	0,467±0,020	0,440±0,024
2-е обследование	0,413±0,010	0,400±0,012	0,520±0,025	0,426±0,022
(1–2)	↓ на 9,6%	↓ на 8%	↑ на 11,3%	↓ на 3,1%
Церулоплазмин (N = 0,398±0,015 г/л / 0,400±0,013 г/л)				
1-е обследование	0,480±0,022	0,480±0,025	0,478±0,020	0,485±0,021
2-е обследование	0,410±0,015	0,401±0,010	0,445±0,025	0,470±0,014
(1–2)	↓ на 14,5%	↓ на 16,4%	↓ на 6,9%	↓ на 3%
Супероксиддисмутаза плазмы (N = 49,6±0,1 нг/мл / 52,3±0,1)				
1-е обследование	52,9±0,4	53,7±0,6	51,2±0,6	53,1±0,2
2-е обследование	51,2±0,5	52,3±0,5	53,0±0,7	54,4±0,4
(1–2)	↓ на 3,2%	↓ на 2,6%	↑ на 3,5%	↑ на 2,4%
	↓ на 1,7 нг	↓ на 1,4 нг	↑ на 1,8 нг	↑ на 1,3 нг

Примечание. *N – норма по результатам обследования 35 доноров; ** – показатели ЦСЖ 10 человек, не имевших нейроинфекции; 1-е обследование – до лечения, 2-е обследование – после лечения (10–12-й день); (1–2)*** – разница между показателями 1-го и 2-го обследований; ↑ – увеличение показателя; ↓ – снижение показателя.

Анализ ЭЭГ позволил выделить 3 типа изменений ЭЭГ. При сопоставлении записей ЭЭГ на фоне лечения ЦФЛ отмечались отчетливая положительная ЭЭГ-динамика уже на 5-й день терапии и дальнейшее улучшение функционального состояния головного мозга на 10-й день лечения ЦФЛ в виде уменьшения медленно-волновой и пароксизмальной активности, появления и увеличения индекса α -ритма, восстановления его пространственного распределения, адекватных реакций на функциональные нагрузки. Индексы основных ритмов ЭЭГ (в %) на фоне лечения ЦФЛ (до / после лечения): δ -ритмы – 45% / 8%, θ -ритмы – 35% / 12%, α -ритмы – 8% / 75% ($p < 0,05-0,001$). Следовательно, во всех случаях изменений ЭЭГ нормализующим признаком являлось установление индекса α -ритма и уменьшение количества патологических δ - и θ -форм. В контрольной группе улучшение ЭЭГ показателей происходило медленнее, на 10–12-е дни базисной терапии и достоверно в меньшей степени, что коррелировало с клиническими результатами.

В табл. 3 представлена динамика уровней основных МП в сыворотке крови и ЦСЖ с учётом вида терапии. Показано, что до лечения уровень сывороточного ТФ был снижен, а остальных МП значительно повышен. После терапии ЦФЛ уровень ТФ повышался до нормы, а содержание ЛФ, ЦП и СОД плазмы оставалось несколько выше нормы. Учитывая, что между двумя обследованиями больных проходило всего 10–12 дней, такие показатели МП в сыворотке крови возможны только благодаря выраженному антигипоксичес-

кому и антиоксидантному действию цитофлавина, который являясь производным янтарной кислоты, оказывает положительный эффект на систему мононуклеарных фагоцитов (СМФ), уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты. Необходимо также отметить, что повышая процессы энергообразования в клетках (микрофагах и особенно в макрофагах), ЦФЛ способствует перераспределению металлов переменной валентности (железа и меди) между трансферриновым и лактоферриновым пулами в макрофагальных клетках органов ретикулоэндотелиальной системы (печени, почках), что резко снижает их способность активировать процессы ПОЛ. Усиленное связывание железа через ТФ и ЛФ и меди через ЦП препятствует развитию вирусной инфекции (снижается способность вирусов проникать в клетки) и особенно бактериальной инфекции, так как бактериям для быстрой колонизации жизненно необходимо железо. Указанные механизмы препятствуют развитию бактериемии и токсинемии.

Нормализация уровней ТФ и ЦП, которые являются неспецифическими белками острой фазы и говорят о выраженности воспалительного процесса, а также СОД плазмы свидетельствует о противовоспалительном действии исследуемого препарата [11]. В КГ больных на фоне БТ (на 10–12-й дни) отмечались разнонаправленные изменения содержания сывороточных МП. Так, уровень ТФ понизился еще на 6,7%, а ЛФ повысился на 11,3%. Незначительно снизилось содержание ЦП, а СОД плазмы повысилась на 3,5% (см. табл. 3). Послед-

нее обстоятельство отчетливо указывает на сохраняющуюся высокую активность прооксидантной системы, обусловленной оксидативным стрессом.

При исследовании содержания МП в ЦСЖ до лечения выявлены те же закономерности, что в сыворотке крови. Так, уровень ТФ был пониженным, а остальных МП повышенным по сравнению с нормой. После курса ЦФЛ содержание ТФ повысилось до нормы, а уровни остальных МП понизились до нормальных величин. Следует отметить, что средние концентрации изученных МП в ЦСЖ были значительно выше, чем в сыворотках крови за исключением ЦП, уровень которого был таким же, как в сыворотке крови, а после лечения снижался. Повышенное содержание МП в ЦСЖ можно объяснить более высокой степенью защиты ЦНС как наиважнейшего органа жизнеобеспечения человека. Полученные данные свидетельствуют о том, что основным антиоксидантом сыворотки крови является ЦП, а ЦСЖ — СОД плазмы. По-видимому, являясь ключевым ферментом АОС и обладая высокой активностью, плазменная СОД способствует быстрому разрушению АФК и тем самым препятствует активации ПОЛ. Необходимо также отметить быструю нормализацию (после терапии ЦФЛ) концентраций основных МП в ЦСЖ и особенно СОД плазмы, что можно объяснить только действием цитофлавина, который способствует повышению метаболических процессов в клетках ЦНС через АОС и, возможно, через активацию γ -аминобутиратного шунта нервной ткани (цикла Роберта).

Динамика МП в ЦСЖ после базисной терапии существенно отличалась от показателей МП у больных, леченных ЦФЛ (табл. 3). Уровень ТФ повысился всего на 13,5%, ЛФ и ЦП — понизился на 3%, а СОД плазмы повысился на 2,4%. Полученные результаты свидетельствуют о сохраняющемся воспалении и оксидативном стрессе на уровне основных структур ЦНС, что коррелировало с клиническим течением болезни.

Таким образом, исследованные металлопротеиды (ЦП, ТФ и ЛФ) обладают не только антиоксидантными свойствами, но и являются важными компонентами системы неспецифической резистентности, обеспечивая устойчивость организма к бактериальным и вирусным инфекциям [11].

Включение ЦФЛ в комплексную терапию нейроинфекций способствовало достоверному и более значительному по сравнению с базисной терапией повышению ТФ, но снижению ЛФ, ЦП и СОД. Иными словами, цитофлавин при внутривенном капельном введении оказывал выраженное корригирующее влияние на содержание МП, способствовал более выраженной стабилизации антиоксидантного потенциала сыворотки крови и ЦСЖ (по сравне-

нию с базисной терапией), что сопровождалось достоверным улучшением клинического статуса больных.

С целью закрепления положительной неврологической и лабораторной динамики, улучшения нейрометаболических процессов в ткани головного мозга в период ранней реконвалесценции (14—17-й день лечения) мы назначали ЦФЛ в таблетках (тЦФЛ), покрытых кишечнорастворимой оболочкой (рег.№ ЛС-001767 от 14.07.06). 45 пациентов получали по 2 таблетки ЦФЛ (состав: янтарная кислота 300 мг, никотинамид 25 мг, инозин 50 мг, рибофлавина мононуклеотид 5 мг) два раза в сутки в течение 25 дней, сначала в стационаре, а затем амбулаторно [15]. Через 30 дней после завершения курса тЦФЛ проводили оценку отдельных клинико-лабораторных показателей и интеллектуально-мнестических реакций с использованием специальных опросников [16]. Показано, что пролонгированный курс лечения ЦФЛ способствовал достоверно более быстрому восстановлению ряда интеллектуально-мнестических реакций: правильность выполнения 2 команд на 1—5-е сутки лечения. Достоверная положительная динамика отмечена у больных опытной группы в период 1—11 по сравнению с контрольной группы по следующим показателям: ориентировка во времени, восприятие, концептуализация интеллекта, речевая функция, память, запоминание фраз из 7 слов. По остальным показателям не получено достоверных различий. Достоверно увеличилось число пациентов с 25 (40%) до 34 (55%), у которых фоново отсутствовала астения, а также число лиц с астенией лёгкой степени с 16 (26%) до 21 (34%) больного ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, подтверждена высокая антиоксидантная и антигипоксанта́ная активность цитофлавина с восстановлением антиоксидантного потенциала сыворотки крови и ЦСЖ у больных нейроинфекциями. Уточнён механизм действия цитофлавина, впервые показано, что основным антиоксидантом сыворотки крови у больных с нейроинфекциями является церуплазмин, а ЦСЖ — супероксиддисмутаза плазмы. Применение цитофлавина повышает иммунобиологическую резистентность организма к вирусным и бактериальным инфекциям, уменьшает проявления астенического синдрома. Препарат хорошо переносится больными и сочетается с основными лекарственными средствами. Пролонгированное применение цитофлавина (инфузионно и в таблетках) может быть рекомендовано в остром периоде и при реабилитации больных, перенёсших нейроинфекцию различной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зозуля Ю. А., Барабой В. А., Сутковой Д. А. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.:Знание. 2000; 344.
2. Исаков В. А., Брыжахин Г. Г., Архипов Г. С., Евграфов В. Д. Патогенез и терапия серозных менингитов. Вестн Новгород госунар уни-вер им. Ярослава Мудрого. 2006; 35: 32—36.
3. Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Громько Ю. Н. Менингиты и энце-фалиты. СПб.: 2001; 123.
4. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пос для вра-чей. СПб.: 2006; 36.
5. Ключева Е. Г., Александров М. В., Фомина Е. Б. Применение цито-флавина у больных с гипоксическим состоянием головного мозга ишемического генеза. Вестн СПб госунар мед акад им. И. И. Меч-никова 2002; 1—2: 3: 128—133.
6. Коваленко А. Л., Носов А. В., Башарин В. А. и др. Цитофлавин и це-ребролизин в коррекции последствий экспериментального ге-моррагического инсульта. Там же 2002; 3: 104—107.
7. Ивницкий Ю. Ю., Головки А. И., Софронов Г. А. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб.: 1998; 82.
8. Ливанов Г. А., Батоцренов Б. В., Глушков С. И. и др. Применение цитофлавина при токсической и постгипоксической энцефало-патии: Пос для врачей. СПб.: 2004; 43.
9. Оковитый С. В., Шуленин С. Н., Смирнов А. В. Клин фармакол ан-тигипоксантов и антиоксидантов. СПб.: 2006; 70.
10. Федин А. И., Румянцева С. А., Пирадов М. А. и др. Клиническая эф-фективность цитофлавина у больных с хронической ишемией го-ловного мозга (многоцентровое плацебоконтролируемое рандо-мизированное исследование). Врач. 2006; 13: 1—4.
11. Исаков В. А., Архипов Г. С., Аспель Ю. В. и др. Новый нейротек-тор цитофлавин в терапии нейроинфекций. Вестн СПб госунар мед акад им. И. И. Мечникова 2003; 1—2: 105—109.
12. Мартынова О. В., Брыжахин Г. Г., Исаков В. А., Бузунова С. А. Кли-ническая эффективность цитофлавина в терапии нейроинфекций. Клиническая медицина. Вопросы клиники, диагностики, профи-лактики и лечения. В. Новгород-Алматы: 2007; 15: 137—140.
13. Румянцева С. А., Кузнецова О. Р., Евсеев В. Н. Энцефалографичес-кий мониторинг при терапии инсульта цитофлавином. Вестн СПб госунар мед акад им. И. И. Мечникова 2003; 3 (4): 129—132.
14. Туркин В. В. Металлосвязывающие белки в системе факторов не-специфической резистентности у детей. Автореф.докт.дисс. СПб.: 1994; 45.
15. Исаков В. А., Мартынова О. В., Брыжахин Г. Г., Бузунова С. А. Эф-фективность таблеток цитофлавина в реабилитации больных ней-роинфекциями. Нейроиммунология. 2009; 7: 1: 46.
16. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / Под ред. А. Н. Беловой, О. Н. Щепетовой. М.: 2002; 205—224.