

А.В. Субботин, В.А. Семенов, Е.В. Федорова
 Кемеровская государственная медицинская академия,
 МУЗ Городская клиническая больница № 3,
 г. Кемерово

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОЧАГОВОЙ ФОРМЫ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Проведено обследование 92 больных тяжелым течением очаговой формы клещевого энцефалита. Определены особенности танатогенеза заболевания в условиях интенсивной терапии и реанимации. Предложены мероприятия, расширяющие традиционную схему лечения заболевания.

Ключевые слова: очаговая форма клещевого энцефалита, патогенетическая терапия.

There were observed 92 patients by critical current of the focal form of tick-born encephalitis. Features tanatogenesis of diseases in conditions of intensive therapy and reanimation are determined. The actions expanding the traditional circuit of treatment of disease are offered.

Key words: focal form of tick-born encephalitis, pathogenetic therapy.

Проблема интенсивной терапии клещевого энцефалита (КЭ) сохраняет свою актуальность в настоящее время, что обусловлено отмечающимся в последние годы возрастанием распространенности и заболеваемости населения Российской Федерации природно-очаговыми инфекциями, передающимися клещами [1]. Изменилась структура клещевых инфекционных заболеваний, благодаря внедрению современных методов диагностики. В настоящее время в Кемеровской области выявляются клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, бабезиоз, эрлихиоз, смешанная инфекция [2, 3].

Терапия КЭ осуществляется в основном традиционно, с применением гомологичного иммуноглобулина с антителами к вирусу КЭ, рибонуклеазы и, с учетом возможного микст заболевания, антибиотиков тетрациклиновой и пенициллиновой групп [4, 5, 6, 7, 8]. При этом методика проведения мероприятий интенсивной терапии клещевых нейроинфекций постоянно совершенствуется.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ 92 случаев заболевания КЭ с тяжелым течением очаговой формы, характеризую-

щейся развитием декомпенсированных дыхательных нарушений.

Верификация этиологического фактора у обследованных больных проводилась сочетанными серологическими исследованиями на антигены вируса клещевого энцефалита. Сроки исследования парных проб крови соответствовали 1-4 и 15-30 дням болезни. Для диагностики применялся иммуноферментный анализ. Диагностическим критерием являлось трехкратное возрастание исходных титров специфических иммуноглобулинов. Специфические иммуноглобулины классов М и G к вирусу клещевого энцефалита определялись с помощью тест-системы «Для выявления иммуноглобулинов класса М и к вирусу клещевого энцефалита Вектор ВКЭ – IgM, G strip». Исследовались система гемостаза, клеточный иммунитет.

К выявленным особенностям танатогенеза очаговой формы КЭ (ОФКЭ) относится синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ранее при ОФКЭ не определявшийся. Признаки дестабилизации гемостаза при ОФКЭ описаны при исследовании патоморфологической картины заболевания: микротромбы, сладжи элементов крови в сосудах микроциркуляции, отечность стенок капилляров ЦНС, микрогеморрагии. Нашими исследованиями получены приоритетные данные о развитии у больных ОФКЭ с первых дней болезни (до начала интенсивной терапии) тенденции к гиперкоагуляции у 17,9-40 % больных и тенденции к гипокоагуляции у 6,7-44,4 %, в том числе в сочетании с появлением в крови ФМК у 46,7 % больных при легком и среднетяжелом течении ОФКЭ, а при тяжелом течении – у

Корреспонденцию адресовать:

Субботин Анатолий Васильевич, д.м.н., профессор
 ул. Ворошилова, 22а, ГОУ ВПО КемГМА Минздрава РФ
 г. Кемерово, 650029
 Тел. раб.: 8 (3842) 73-48-56, 73-48-55

77,8 %. Признаки ДВС синдрома (ФМК в крови) сохранялись до $17,6 \pm 0,2$ дня болезни.

Исследование состояния клеточного иммунитета у больных с тяжелым течением ОФКЭ выявило низкое абсолютное число Т-лимфоцитов крови $324,7 \pm 56,17$ в 1 мкл, их процентное соотношение $25,4 \pm 3,11$ %, индекс Т4/8 $2,6 \pm 0,9$ в первые дни болезни (до проведения интенсивной терапии), с последующим снижением показателей.

Принимая во внимание выявление локального ДВС синдрома, депрессии клеточного иммунитета по Т-системе, как патогенетических проявлений тяжелого течения очаговых форм клещевого энцефалита, были внесены дополнения в традиционную терапию клещевых нейроинфекций. Для коррекции нарушений в системе гемостаза использовался гепарин, для стимуляции Т-системы — тактивин. Было принято решение отказаться от использования у больных в условиях ИВЛ глюкокортикостероидов длительными курсами в связи с развитием у больных тяжелых гнойных бронхолегочных осложнений.

Гепарин вводился по 100-200 ЕД/кг массы тела в сутки шестикратно, внутривенно через катетер в течение периода пирексии, совпадающего со сроками выявления ДВС синдрома.

Тактивин применялся в стандартной дозе по 2 мг на 1 кг массы тела подкожно однократно в сутки, в течение пяти дней.

Для оценки эффективности предложенных методов лечения выделено три группы больных.

Группа 1 — применялась традиционная терапия заболевания. В группе состояло 56 человек (42 мужчины, 14 женщин в возрасте от 17 до 68 лет; с энцефалитической формой — 1 человек, энцефало-полиэнцефалитической — 12, с энцефало-полимиелитической — 32, с полиэнцефалитической — 3, с полиэнцефало-миелитической формой — 8 человек).

Группа 2 — применялась терапия, дополненная гепарином — 19 человек (16 мужчин и 3 женщины в возрасте от 18 до 56 лет; с энцефалитической формой — 5 человек, с энцефало-полиэнцефалитической — 9, с полиэнцефало-миелитической формой — 5 человек).

Группа 3 — применялась комплексная терапия гепарина и тактивина — 17 человек (9 мужчин и 8 женщин в возрасте от 17 до 65 лет; с энцефалитической формой — 1 человек, с энцефало-полиэнцефалитической — 6, с энцефало-миелитической — 6, с полиэнцефало-миелитической формой — 4 человека).

Во всех группах больных с тяжелым течением КЭ применялась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), показаниями для которой было возникновение дыхательных расстройств в виде тихипноэ 33-40 дыханий в минуту при напряжении газов крови: кислорода 68-74 мм рт. ст. и двуокиси углерода 20-21 мм рт. ст. Выбор интубации перед началом ИВЛ осуществлялся, исходя из предполагаемой длительности мероприятия. Так, если у больного имели место преимущественно стволово-спинальные очаговые симптомы, накладывали трахеостому, учитывая воз-

можное использование ИВЛ в течение месяца. Если у больного имелись энцефалитические расстройства, ИВЛ проводили через эндотрахеальную трубку.

Трахеостомирование проводилось при осложнении эндотрахеальной интубации вторичными гнойными бронхо-легочными процессами. ИВЛ проводилась в режиме умеренной гипервентиляции в объеме 9-11 см³, с частотой 18-22 дыхания в минуту. Использовалось постоянное положительное давление в конце выдоха, показанное при осложнении ИВЛ отеком легкого, воспалительными легочными процессами.

В связи с частым осложнением длительной ИВЛ гнойно-некротическими явлениями в трахее, бронхо-легочной системе, использовалось увлажнение вдыхаемого воздуха, каждые три-четыре часа проводилось эндоскопическое санирование трахео-бронхоеального дерева с введением в промывочные растворы антисептиков, антибиотиков. После проведения санации, для профилактики пролежней стенки трахеи и гортани, уменьшалось давление в манжетке эндотрахеальной интубационной трубки на одну минуту. Контроль газового состава крови и последующая коррекция режима работы респиратора осуществлялись каждые 40-60 минут. Вспомогательную ИВЛ заканчивали при наличии самостоятельного дыхания в течение суток.

Всем больным с первого дня терапии парентерально комбинированно вводились антибиотики групп пенициллинов и аминогликозидов.

Дезинтоксикационная терапия проводилась в точном объеме жидкостей: 1077 мл + 500 мл на каждый градус лихорадки выше 37°C, и + 200 мл на выделение кала. Использовались растворы глюкозы, физиологический раствор, гемодез, реополиглюкин, нативная и свежемороженая плазма крови (5-10 мл/кг массы тела в сутки).

Всем больным первой, второй и третьей групп вводился противоклещевой гомологичный иммуноглобулин с титром 1 : 80 по 9 мл в сутки в течение трех-четырех дней и инъекции рибонуклеазы по 20-30 мг шесть раз в сутки в течение периода лихорадки и двух дней периода апирекции.

Дегидратационная терапия осуществлялась осмотическими диуретиками (реоглюман, маннитол, раствор Лобарри) и салуретиками (лазикс, фуросемид). Для профилактики и лечения эпилептического синдрома применялись барбитураты (тиопентал натрия), седуксен. Всем больным проводилась витаминотерапия (витамин С, витамины группы В).

Эффективность лечения у больных в выделенных группах оценивалась по клиническим критериям: показатель летальности; для умерших больных — длительность жизни в условиях ИВЛ; у выживших больных — длительность периода угнетения сознания, длительность бульбарного синдрома, длительность центральных парезов конечностей, длительность менингеального синдрома, длительность лихорадки. Определялся период санации цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Контролировалось влияние терапии на гемостаз (длительность выявления фибрин-мономерных комплексов в крови), на систему клеточного иммунитета (определение абсолют-

ного числа и процентного соотношения Т и В-лимфоцитов крови, индекс Т4/8). Исследование гемостаза проводилось с интервалами 1-2 дня; контроль клеточного иммунитета осуществлялся через 6-7 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение гепарина в дозе 100-200 ЕД/кг массы тела в сутки в дополнение к традиционной терапии КЭ повысило эффективность интенсивной терапии у больных с тяжелым течением острого периода заболевания (табл.). Так, по сравнению с группой 1, летальность в группе 2 снизилась в 1,48 раза; продолжительность жизни в условиях ИВЛ увеличилась в 2,4 раза. Сроки восстановления сознания сократились в 1,5 раза, период восстановления движений при центральных парезах конечностей уменьшился в 2 раза, в 1,46 раза быстрее исчезали менингеальные симптомы, в 1,3 раза быстрее санировалась ЦСЖ, в 3,9 раза сократился период выявления фибрин-мономерных комплексов в крови ($p < 0,01$).

Таблица
Показатели эффективности способов лечения клещевого энцефалита

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Летальность (%)	62,5 ± 6,8	42,1 ± 17,4	23,5 ± 19,0
Длительность жизни в условиях ИВЛ (дни)	6,7 ± 0,8	16,2 ± 2,9	15,8 ± 4,7
Период угнетения сознания (дни)	9,7 ± 0,8	6,4 ± 0,7	5,4 ± 1,0
Длительность центральных парезов (дни)	23,4 ± 2,3	11,9 ± 1,3	12,3 ± 1,74
Длительность бульбарного синдрома (дни)	6,7 ± 1,2	8,3 ± 1,4	15,2 ± 3,4
Длительность менингеального синдрома (дни)	20,4 ± 1,8	13,9 ± 1,5	13,8 ± 1,1
Длительность лихорадки (дни)	9,1 ± 1,1	11,2 ± 1,4	15,1 ± 3,4
Период санации ЦСЖ (дни)	31,3 ± 2,6	24,0 ± 2,7	24,3 ± 3,1
Период выявления фибрин-мономерных комплексов (дни)	17,6 ± 0,2	4,5 ± 0,7	5,0 ± 1,0

Дополнение традиционной терапии у больных с тяжелым течением КЭ тактивиним и гепарином оказало более выраженный положительный эффект на течение и клинические проявления заболеваний. Сравнивая показатели у больных в группе 1 и группе 3 (табл.), можно отметить уменьшение летальности больных в 2,65 раза, увеличение продолжительности жизни в условиях ИВЛ в 2,36 раза ($p < 0,001$); период восстановления сознания сократился в 1,8 раза, длительность проявлений центральных парезов конечностей уменьшилась в 1,9 раза, в 1,48 раза быстрее исчезли менингеальные симптомы, период санации спинномозговой жидкости сократился в 1,29 раза, длительность выявления в крови больных фибрин-мономерных комплексов соответствовала показателям группы 2 ($p < 0,05$). Относительное увеличение продолжительности времени санации ЦСЖ на

фоне использования тактивина объясняется иммуностимулирующим действием препарата. Сокращение летальности произошло вследствие уменьшения гнойно-деструктивных легочных осложнений ИВЛ. Увеличение показателей: длительность лихорадки и длительность бульбарного синдрома связаны с увеличением сроков жизни в условиях ИВЛ у умерших больных.

Проведенные исследования системы гемостаза у больных, получавших гепаринотерапию (группы 2 и 3), на третий-пятый день применения гепарина (что соответствовало четвертому-шестому дню заболевания) показали, что в крови больных исчезали фибрин-мономерные комплексы, тогда как у больных, не получавших антикоагулянтов, проявления ДВС синдрома сохранялись до семнадцатого-восемнадцатого дня болезни ($p < 0,001$).

Применение тактивина у больных с тяжелым течением КЭ привело к незначительному повышению на одиннадцатый-двадцатый день болезни абсолютного числа Т-лимфоцитов крови. Процентное соотношение Т-лимфоцитов в течение контролируемого периода практически не менялось. В то же время, по завершении курса тактивина (пятый-десятый день заболевания) индекс Т4/8 возрос в 2,8 раза ($p < 0,001$).

Необходимо отметить, что при патолого-анатомическом исследовании у 48,8 % больных, умерших от КЭ в условиях ИВЛ на фоне традиционной терапии заболевания, были обнаружены гнойные легочные осложнения. В группе 2, при дополнении к традиционной терапии гепарина, среди умерших больных гнойные процессы в бронхолегочной системе отмечены у 47,8 % ($p > 0,05$).

В группе 3 среди больных, получавших тактивин в дополнение к традиционной терапии заболевания, такие осложнения развились у 33,3 % ($p < 0,05$). Эти данные подтверждают имеющиеся сведения об эффективности тактивина при гнойных легочных процессах. Влияние гепаринотерапии на уменьшение тяжести клинических проявлений клещевых нейроинфекций связано с воздействием препарата на кровообращение в русле микроциркуляции ЦНС, уменьшением ишемических процессов, возникающих при васкулите.

ВЫВОДЫ

Применение гепарина в дозе 100-200 ЕД/кг массы тела в сутки на протяжении периода пирексии в сочетании с использованием иммуностимуляторов (тактивин по 0,2 мг на кг массы тела в сутки в течение шести дней) в комплексе традиционной терапии больных с тяжелым течением клещевых нейроинфекций повышает эффективность лечения – снижает летальность, уменьшает тяжесть клинических проявлений острого периода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Онищенко, Г.Г. Заболеваемость клещевым энцефалитом в Российской Федерации /Г.Г. Онищенко //Эпидемиологическая обстановка и стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе: Материалы расширенного пленума проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН. – М., 2003. – С. 5-6.
2. Лихачева, Т.В. Анализ многолетней динамики заболеваемости и пространственного распределения клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов в Удмуртии /Т.В. Лихачева, Э.И. Коренберг, В.С. Синцова //Медицинская. паразитология и паразитарные болезни. – 2003. – № 3. – С. 31-36.
3. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит /А.П. Иерусалимский. – Новосибирск: «Наука», 2001. – 360 с.
4. Опыт применения австрийского иммуноглобулина с профилактической и лечебной целью при клещевом энцефалите /М.В. Надеждина, М.В. Евдокимов, М.Г. Топоркова и др. //Актуальные проблемы природно-очаговых инфекций: Сб. материалов 11 Респ. науч.-практ. конф., посвященной 75-летию инфекц. службы Удмуртии. – Ижевск, 1998. – С. 185-186.
5. Чукавина, Л.И. Показания к применению гепарина при клещевом энцефалите /Л.И. Чукавина, Л.Г. Саганова //Казанский медицинский журнал. – 1987. – Т. 68. – № 5. – С. 359-362.
6. Effects of penicillin, ceftriaxone, and doxycycline on morphology of *Borrelia burgdoferi* /A. Kersten, C. Poitschek, S. Rauch, E. Aberer //Antimicrob. Agents Chemother. – 1995. – Vol. 39. – N 5. – P. 1127-1133.
7. Luger, S.W. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans /S.W. Luger, P. Paparone, G.P. Wormser //Antimicrob. Agents, 1995. – P. 661-667.
8. Lyme borreliosis and Tick-Borne Encephalitis /P. Ostermann, P. Kraiczky, J. Halperin, V. Brade. – I. Auflage – Bremen: UNI-MED, 1999. – 224 p.



ВЫСОКИЕ УРОВНИ ЛПВП – СЕКРЕТ ДОЛГОЙ ЖИЗНИ

Итальянские исследователи показали, что наибольшей продолжительностью жизни характеризуются пожилые люди с высокими уровнями ЛПВП, что подтверждает гипотезу о том, что ЛПВП являются фактором, определяющим продолжительность жизни. Francesco Landi (Catholic University of Sacred Heart, Рим, Италия) проанализировал данные проспективного когортного исследования ILSIRENTE. Среди 359 участников исследования в возрасте старше 80 лет в течение периода наблюдения продолжительностью 2 года зафиксировано 86 смертей. У умерших участников исследования мужского пола уровень ЛПВП составил, в среднем, 36,7 мг/дл, что было достоверно ниже, чем у выживших (43,4 мг/дл). У женщин результаты были сходными – 42,2 мг/дл и 49,3 мг/дл, соответственно.

Исследователи пришли к заключению, что полученные данные являются весомым аргументом в пользу гипотезы о значительном влиянии метаболизма липидов на продолжительность жизни пожилых.

Gerontology 2007; Advance online publication.
Источник: Cardiosite.ru