

С.А.Бузунова, Г.С.Архипов

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦИТОФЛАВИНА
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СЕРОЗНЫХ И ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ**

The therapeutical efficacy of new home preparation Cytoflavin has been studied in 30 patients with neuroinfections. It has been demonstrated that Cytoflavin adds to accelerated normalization of electroencephalography readings. The high antioxidation and antihypoxantic activity of the preparation have been confirmed, the mechanism of its action has been detailed.

Введение

Заболеваемость вирусными инфекциями по своей социальной значимости, огромному ущербу, наносимому здоровью населения и экономике страны, представляет серьезную медико-социальную проблему здравоохранения. Во время каждой эпидемии гриппа имеют место неврологические осложнения (в разные годы от 0,3% до 30%), которые занимают второе место после поражений органов дыхания. Чаще возбудителями серозных менингитов (менингоэнцефалитов) являются энтеровирусы, арбовирусы, вирусы эпидемического паротита, простого герпеса, ВИЧ, реже — аденовирусы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, гриппа, ветряной оспы, кори. Возбудителями нейроинфекций могут быть риккетсии и боррелии. Многолетние клинико-лабораторные исследования показали, что тяжелые формы вирусных и бактериальных инфекций характеризуются выраженной интоксикацией и развитием гипоксии, нарушениями микроциркуляции с поражением различных органов и систем, снижением иммунобиологической резистентности и метаболической активности нейтрофилов, сенсибилизацией лейкоцитов периферической крови к бактериальным и вирусным аллергенам. Это во многом связано с образованием активных форм кислорода (АФК) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушением равновесия в системе протеолитического контроля.

Указанные механизмы могут быть причиной развития осложнений и затяжного течения болезни, обострений хронических сопутствующих заболеваний. Ишемические воздействия на головной мозг приводят к деструкции клеточных мембран нейронов и глиальных элементов, а также капиллярного русла за счет нарушения внутриклеточного ионного гомеостаза и метаболизма макроэргических соединений. В связи с этим следует ожидать, что терапевтические усилия, позволяющие снизить энергозатраты нейронов, помогут им пережить неблагоприятный период и сохранить свою структуру. Очевидно, что основное место в лечении острой ишемии в период реперфузии должна занимать метаболическая и нейропротективная терапия.

Для инактивации негативного воздействия АФК на клетки и ткани организма в последнем имеется система антиоксидантной защиты (АОЗ), состоящая из неферментных и ферментных систем. Компонентами неферментной АОЗ являются как низкомолекулярные соединения (аскорбиновая кислота, мочевая кислота, токоферол и др.), так и высокомолекулярные соединения (белки плазмы крови). Основным ферментом специфической АОЗ является супероксиддисмутаза (СОД). Наряду с СОД активными компонентами ферментной системы являются церулоплазмин (ЦП), селеносодержащий фермент глутатионпероксидаза, каталаза, а также метионинсульфоксиредуктаза, восстанавливающая метиониновый остаток в активном центре ингибитора протеиназ.

При лечении различных заболеваний используются антиоксиданты (АО). Природные и синтетические АО предупреждают активацию свободнорадикальных реакций, играют существенную роль в активации эффекторных клеток, опосредующих иммунные

реакции, поэтому АО могут обладать иммуномодулирующими свойствами [1]. Показано, что основные металлоферменты обеспечивают защиту организма от вирусных и бактериальных инфекций [2,3]. В последние годы в клинической практике используются биологически активные вещества с широким спектром фармакологического действия — соединения янтарной кислоты [4]. Они обладают антиоксидантными и цитопротекторными свойствами. Одним из наиболее значимых производных янтарной кислоты является новый отечественный препарат цитофлавин (НТФФ «Полисан»). Цитофлавин (ЦФЛ) — комплексный препарат с нейропротекторным действием. Содержит янтарную кислоту (10%), рибоксин (2%), никотинамид (1%), рибофлавина мононуклеотид натрия (0,2%). ЦФЛ обладает антиоксидантным и антигипоксическим действием, оказывая положительный эффект на энергообразование в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов АОЗ. Он активизирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, ресинтез макроэргов, способствует утилизации глюкозы и жирных кислот. Препарат обладает антиишемическим действием, улучшает коронарный и мозговой кровоток, ограничивает зону некроза и улучшает метаболические процессы в ЦНС, восстанавливает сознание, рефлекторные нарушения и расстройства чувствительности.

Целью нашего исследования явилось изучение терапевтической эффективности инфузий раствора цитофлавина в качестве антигипоксического, антиоксидантного и улучшающего мозговое кровообращение средства в комплексной терапии нейроинфекций у взрослых больных.

Материалы и методы исследования

Исследование открытое, рандомизированное с клиническим контролем (в сравнении с препаратом ноотропил). В нем участвовали больные с тяжелым и среднетяжелым течением нейроинфекций (менингиты, менингоэнцефалиты). Были сформированы две группы: основная — 30 человек больных нейроинфекциями, получающих на фоне базисной терапии инфузии ЦФЛ; контрольная — 30 больных нейроинфекциями на базисной терапии в сочетании с парентеральным введением ноотропила.

Базисная терапия: парентерально антибиотики (пенициллин или левомецетин суццинат), инфузионная терапия (физраствор, 5%-й раствор глюкозы), витамины В₁, В₆ и С, эуфиллин, при необходимости мочегонные (лазикс, маннитол), глюкокортикоидные гормоны (преднизолон). 5%-й раствор ноотропила вводился внутривенно капельно по 10 мл два раза в день в течение 10 суток.

Цитофлавин вводился внутривенно капельно по 10 мл стерильного раствора на 5%-й глюкозе (200-300 мл) два раза в день в течение 10 дней подряд.

Результаты и обсуждение

В основной группе (ОГ) 11 человек были с серозным менингитом (СМ), 8 — с бактериальным (гнойным) менингитом (ГМ), 6 — с менингеальной формой клещевого энцефалита (КЭ). Тяжелое течение болезни имело место у 7 больных (двое умерли: один — с менингеальной формой КЭ, другой — с ГМ), средней тяжести — у 16 и легкое течение — у двух больных. Сходное распределение было и среди больных контрольной группы (КГ).

Инъекции ЦФЛ хорошо переносились больными, аллергических реакций не было. На фоне лечения ЦФЛ у 25 больных нейроинфекциями быстрее проходили основные клинические симптомы болезни по сравнению с контрольной группой: симптомы интоксикации (слабость, нарушение сна, снижение аппетита) и менингеальные знаки, меньше сказался прием ЦФЛ на продолжительности лихорадки и тошноты, рвоты (см. табл.1). Через семь дней после госпитализации интоксикация сохранялась у 20% больных, леченных ЦФЛ, и лишь у половины в контрольной группе; менингеальные симптомы сохранялись у 15% и 45% соответственно.

Таблица 1

Продолжительность клинических симптомов у больных нейроинфекциями
на фоне лечения цитофлавином

Симптомы	Число больных (абс. и в %, в скобках) и сроки исчезновения симптомов (по дням госпитализации)					
	1-3-й день		4-6-й день		7 день и позже	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
Лихорадка	11 (45)	6 (30)	9 (35)	10 (50)	5 (20)	4 (20)
Инттоксикации	8 (30)	3 (15)	12 (50)	7 (35)	5 (20)	10 (50)
Головная боль	6 (20)	2 (10)	13 (55)	8 (40)	6 (25)	10 (50)
Тошнота, рвота	19 (75)	15 (75)	6 (25)	4 (20)	0	1 (5)
Менингеальные	7 (25)	3 (15)	14 (60)	8 (40)	4 (15)	9 (45)

При анализе гемограммы оказалось, что назначение ЦФЛ не влияло на содержание эритроцитов, гемоглобина, СОЭ у больных обеих групп, и после лечения их значения были сопоставимы. Содержание лейкоцитов до лечения в ОГ было 12·10/л, в КГ — 13,1·10/л, после лечения — 7,2·10/л и 9,5·10/л соответственно. Продолжительность госпитализации больных составила для ОГ 51 койко-день, для КГ — 59 койко-дней.

Интерес представляла динамика санации цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у больных нейроинфекциями в зависимости от вида терапии (табл.2).

Таблица 2

Динамика санации ЦСЖ у больных нейроинфекциями с учетом вида терапии

Показатели ЦСЖ в норме	Показатели ЦСЖ после лечения			
	Серозные менингиты		Гнойные менингиты	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ
Цитоз (до 5 кл./мкл)	21 кл./мкл	47 кл./мкл	19 кл./мкл	53 кл./мкл
Белок (0,16-0,33 г/л)	0,33 г/л	0,4 г/л	0,33 г/л	0,33 г/л

Как видим, содержание клеток в 1 мкл ЦСЖ в ОГ было достоверно ниже, чем в КГ, и ЦСЖ санировалась быстрее. В целом в ОГ после 10-12-го дня терапии повышенный цитоз сохранялся лишь у двух больных (8%), тогда как в КГ — у шести (30%). Таким образом, назначение ЦФЛ способствовало более доброкачественному клиническому течению нейроинфекций, быстрее нормализовался качественный и количественный состав ЦСЖ.

Таким образом, отмечена хорошая клиническая переносимость и безвредность, а также высокая терапевтическая эффективность цитофлавина при лечении нейроинфекций.

ЭЭГ-исследования с учетом вида терапии проведены 17 больным, леченным цитофлавином, и 20 больным, получавшим только базисную терапию.

В ОГ двое больных с крайне тяжелым течением менингоэнцефалита умерли на 4-й и 7-й день болезни. На фоне коматозного состояния у обоих больных на ЭЭГ регистрировались грубые общемозговые нарушения электроактивности в виде распространенной синхронизированной дельта-активности, свидетельствующей о дисфункции бульбарных отделов ствола мозга, отсутствия реакции на функциональные нагрузки, низкая амплитуда.

17 больных этой группы с СМ (средний возраст 25 лет) поступили в стационар на 1-5-е сутки болезни. Сознание было сохранено у 15, сопор у двоих (поступили в поздние сроки болезни, умерли). При люмбальной пункции у всех больных ликворологическое давление было повышено (ЦСЖ вытекала частыми каплями). Неврологический статус: у 8 больных отмечалась неврологическая микросимптоматика в виде нистагма, симптомов орального автоматизма, симптома Бабинского, повышение рефлексов и анизорефлексия, у

одного больного — легкий нижний парализ, у одного — периферический парез лицевого нерва.

На фоне лечения ЦФЛ состояние улучшилось на пятый 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 по ЭЭГ. Каждому пациенту выполнена компьютерная 16-канальная ЭЭГ трехкратно в динамике. Анализ ЭЭГ позволил выделить три типа изменений ЭЭГ.

1. Гиперсинхронный тип ЭЭГ с большим количеством синхронных патологических медленных и острых форм активности, преимущественно высокой амплитуды, свидетельствующих о дисфункции и раздражении стволовых структур средних и нижних отделов ствола мозга (наиболее тяжелые случаи менингоэнцефалитов у шести больных).

2. Снижение амплитуды, десинхронизация, отсутствие ритма, распространенная частая и острая активность как свидетельство раздражительных процессов в ЦНС (четверо больных).

3. Дезорганизованная низкоамплитудная активность, чередующаяся с пароксизмальными билатеральными вспышками синхронной, заостренной высокоамплитудной подобной активности, полиморфной активности — как проявление дисфункции срединно-стволовых структур, синхронизированная активность — признак ликвородинамических нарушений (пять больных).

Аналогичные соотношения нарушений ЭЭГ отмечались и в контрольной группе.

При сопоставлении записей ЭЭГ на фоне лечения ЦФЛ отмечалась отчетливая положительная динамика уже на пятый 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 ритма, восстановления его пространственного распределения, адекватных реакций на функциональные нагрузки.

В контрольной группе улучшение показателей ЭЭГ происходило медленнее, на 10-12-е дни базисной терапии, и достоверно в меньшей степени, что коррелировало и с клиническими результатами.

Одним из показателей оценки эффективности терапии больных с нейроинфекциями являлось изучение состояния АОС по содержанию основных металлопротеидов (МП) в сыворотке крови и ЦСЖ — трансферрина (ТФ), церулоплазмину (ЦП), лактоферрина (ЛФ) и СОД.

Показано, что до лечения уровень сывороточного ТФ был снижен, а остальных МП значительно повышен. После терапии ЦФЛ ТФ повышался до нормы, а содержание ЛФ, ЦП и СОД оставалось несколько выше нормы. Учитывая, что между двумя обследованиями больных прошло всего 10-12 дней, такие показатели МП в сыворотке крови стали возможны только благодаря выраженному антигипоксическому и антиоксидантному действию цитофлавина, который оказывает положительный эффект на систему мононуклеарных фагоцитов, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты.

В контрольной группе больных на фоне базисной терапии (на 10-12-й дни) отмечались разнонаправленные изменения содержания сывороточных МП. Так, уровень ТФ понижался еще на 6,7%, ЛФ — повысился на 11,3%, незначительно снизилось содержание ЦП, а СОД плазмы повысилась на 3,5%.

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, а уровни остальных МП понизились до нормы. 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 содержа-

ние МП в ЦСЖ можно объяснить более высокой степенью защиты ЦНС как наиважнейшего органа жизнеобеспечения человека. Полученные данные показывают, что основным антиоксидантом сыворотки крови является ЦП — в отличие от ЦСЖ, где эта функция принадлежит СОД плазмы.

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

Механизм снижения ТФ тот же — развитие острой фазы воспалительного ответа. Увеличение уровня интерлейкина-1 способствует освобождению ЛФ нейтрофилами, именно ЛФ захватывает железо и ведет к гипосидеремии. Можно предположить, что снижение уровня сывороточного железа, сопровождающее развитие многих воспалительных заболеваний, и приводит к уменьшению концентрации трансферрина. Возможно, и медьсвязывающий белок участвует в этом процессе, так как обладает выраженными феррооксидазными свойствами: он окисляет Fe_2^+ , Fe_3^+ , которое и встраивается в молекулу апотрансферрина [2].

Лактоферрин играет важную роль в межклеточной кооперации фагоцитирующих клеток. Рецепторы к ЛФ обнаружены на моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, активированных Т-лимфоцитах, а также В-лимфоцитах. Поглощение ЛФ мононуклеарными фагоцитами угнетает их способность к образованию гидроксильного радикала и защищает клетки от аутопероксидации мембраны. ЛФ является маркером специфических гранул нейтрофилов, на внутренней мембране которых находится набор рецепторов этих клеток. Секретция ЛФ из специфических гранул сопровождается активацией рецепторного поля клетки за счет встраивания белков-рецепторов в наружную мембрану нейтрофильных гранулоцитов. В то же время нарушение бактерицидной функции нейтрофилов связывают со снижением активности ЛФ. Недостаток железа и железосвязывающих белков (ТФ, ЛФ) затрудняет иммунный ответ и функции лимфоцитов.

Таким образом, исследованные нами 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.

Включение цитофлавина в комплексную терапию нейроинфекций способствовало достоверному и более значительному по сравнению с базисной терапией повышению ТФ, снижению ЛФ, ЦП и СОД. Иными словами, цитофлавин (внутривенно капельно) оказывал выраженное корригирующее влияние на содержание металлопротеидов, способствовал более выраженной стабилизации антиоксидантного потенциала сыворотки крови и ЦСЖ (по сравнению с базисной терапией), что сопровождалось улучшением клинического статуса больных.

Предложенный комплекс лабораторных показателей не только характеризует состояние системы антиоксидантной защиты организма, но и позволяет объективно оценить результаты проводимой специфической антиоксидантной терапии.

Выводы

1. Инфузии цитофлавина хорошо переносятся больными нейроинфекциями, сочетаются с основными лекарственными средствами. На фоне цитофлавина отмечается достоверное сокращение продолжительности основных клинических синдромов нейроинфекций.

2. Цитофлавин способствовал ускоренной нормализации (на пятый день лечения) показателей ЭЭГ (по сравнению с базисной терапией: после 10-12 дней), а именно: появлялся и увеличивался индекс альфа-ритма и достоверно уменьшалось количество патологических дельта- и тета-форм, что коррелировало с клиническим улучшением.

3. Подтверждена высокая антиоксидантная и антигипоксанта́ная активность цитофлавина с восстановлением антиоксидантного потенциала сыворотки крови и цереброспиналь-

ной жидкости. Уточнен механизм действия цитофлавина, впервые показано, что основным антиоксидантом сыворотки крови у больных нейроинфекциями является церулоплазмин, а ЦСЖ — СОД плазмы.

4. Терапия цитофлавином повышает иммунобиологическую резистентность организма к вирусным и бактериальным инфекциям. Инфузии цитофлавина рекомендуются для лечения больных нейроинфекциями в остром периоде, а также в стадии реконвалесценции.

1. Дубинина Е.Е. и др. // Биохимия. 1992. Т.57. Вып.12. С.1892-1901.
2. Дробот И.В. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1992. 20 с.
3. Исаков В.А., Коваленко А.Л., Туркин В.В., Аспель Ю.В. Применение новых иммуотропных и антиоксидантных средств в терапии гриппа и ОРЗ: Руководство для врачей. СПб. — В.Новгород, 2000. 74 с.
4. Ивницкий Ю.Ю., Головки А.И., Софронов Г.А. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб., 1998. 82 с.