



БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 616. 616. 37-007.2
ББК 55.1

Галюков Игорь Анатольевич

кандидат медицинских наук,

доцент

г. Челябинск

Galyukov Igor Anatolievich

Candidate of Medical Sciences,

Assistant Professor

Chelyabinsk

**Результаты применения циклоферона в профилактике
и лечении клещевого энцефалита и Лайм-боррелиоза**

**The Results of the Cyclopheron Usage for Prophylaxis and Treatment
of Tick-Borne Encephalitis and Lyme-Borreliosis**

Профилактика и лечение иксодовых клещевых инфекций остается актуальной на протяжении многих лет для российского здравоохранения. Применение препарата циклоферона в профилактике и лечении показало достаточно высокую его эффективность.

The prophylaxis and treatment of ixodic tick-borne infections remains an actual problem during many years for the Russian public health. The use of cyclopheron for prophylaxis and treatment shows that this preparation has rather high efficiency.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, клещевой энцефалит, циклоферон.

Key words: ixodic tick-borne borreliosis, tick-borne encephalitis, cyclopheron.

На протяжении последних десятилетий для многих регионов России остается актуальной проблема природно-очаговых иксодовых клещевых инфекций. Основными заболеваниями этой группы являются: Лайм-боррелиоз (ЛБ) и клещевой энцефалит (КЭ)[5].

Несмотря на то, что этиология, патогенез, клиника этих заболеваний изучены достаточно хорошо, вопросы профилактики и лечения требуют поиска новых методов и подходов [1,4,7,].

Одним из перспективных направлений является применение индукторов интерферона, к которым относится препарат циклоферон. Данный препарат потенцирует продукцию собственного интерферона, препятствует инфицированию организма вирусами и бактериями, способствует формированию защитного барьера, обладает пролонгированным действием, быстро проникает в кровь, широко распространяется в органах, тканях и биологических жидкостях орга-

низма, сочетается с антибактериальными препаратами, при его применении не возникает побочных эффектов [2,3,6].

Цель исследования – оценить эффективность применения циклоферона в профилактике и лечении клещевого энцефалита и Лайм-боррелиоза.

Материалы и методы исследования. В период исследования под наблюдением находилось - 98 пациентов из эндемичных очагов по КЭ и ЛБ, Челябинской и Курганской областей. В том числе на этапе инфицирования обследовалось - 46 пациентов, в возрасте от 16 до 52 лет (пациенты обращались в лечебные учреждения после укуса клеща из очагов с очень высоким уровнем заболеваемости и зараженностью клещей, или поводом для наблюдения было подтверждение инфицированности клеща).

Группа больных состояла из 52 пациентов в возрасте 14-56 лет, среди которых диагностировался ЛБ у 36, а КЭ у 24. Всем больным проводилось лечение циклофероном. Контрольную группу составили пациенты с аналогичным распределением и клинической картиной заболевания, не получавшие циклоферон.

С целью профилактики возникновения заболевания циклоферон назначался внутрь по 0,3гх1 раз в день, в течение 6 суток. Для лечения препарат вводился пациентам ежедневно, однократно, внутримышечно в дозе 250 мг. в течение до 10 дней. Кроме того, всем больным проводилось этиотропное и патогенетическое лечение. Больным с КЭ профилактика осуществлялась путем пассивной иммунизации (противоклещевым иммуноглобулином, согласно существующим рекомендациям).

Оценка эффективности применения препарата «Циклоферон» при лечении больных осуществлялась в сравнении с контрольными группами. За критерии оценки были взяты: длительность проявления и ранговая выраженность основных синдромов и симптомов, характеризующих форму заболевания, тяжесть течения, результаты лабораторных исследований. Оценка выраженности синдромов осуществлялась с помощью расчета функции одной переменной по формуле: $K(x) = \lg P(x/A) : P(x/B)$, где $K(x)$ – коэффициент признаков града-



ции, $P(x/A):P(x/B)$ – частота признака для постоянной (А - основной, В - контрольной группы). Оценка выраженности инфекционного процесса оценивалась путем вычисления лейкоцитарного индекса интоксикации по Кальф-Калифу, а так же сравнительной оценкой критериев синдрома системной воспалительной реакции (СВР). Сравнение основных показателей осуществлялось с контрольной группой путем определения достоверности различий по Т-критерию Стьюдента.

Результаты исследование и их обсуждение. Анализ данных показал, что в группе пациентов, получавших циклоферон с профилактической целью, случаев заболевания зарегистрировано не было, тогда, как в контрольной группе зарегистрирован один случай заболевания КЭ - лихорадочной формой, и три случая ЛБ - один эритемной и два безэритемной (лихорадочной формой). Диагностика методом ИФА на принадлежность к изучаемым инфекциям у пациентов выявила следующие особенности: в группе получавших циклоферон было отмечено двукратное нарастание IgM у одного пациента к КЭ, и в четырех случаях к ИКБ. У всех входящих в группу не получавших циклоферон, но заболевших было зафиксировано четырехкратное нарастание титра антител. Наличие IgG во всех случаях отмечено не было. Ретроспективный анализ применения иммуноглобулина в профилактики КЭ выявил, что заболеваемость (в контрольной группе) на фоне его применения составляет (7,5%) случаев.

Сравнительный анализ выраженности синдромов заболевания (коэффициент признака основная/контрольная группа, усредненный показатель на 100 случаев) при Лайм-боррелиозе представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Синдромы заболевания	Группа - А	Группа - Б	достоверность
Лихорадочный	5,45±1,36	6,32±2,63	p<0.05
Общеинфекционный	6,27±2,51	8,2±2,34	p<0.05
Общемозговой	4,73±1,24	5,41±1,51	p<0.05
Менингеальный	4,93±0,45	5,82±1,61	p<0.05
Энцефаломиелитический	9,31±2,15	12,6±3,64	p≤0.05
Менингоградикулоневритический (Garin-Bujadoux-Bannwarth)	11,35±1,51	13,21±1,09	p>0.05

Лихорадочный синдром в группе пациентов получавших циклоферон в (84,5%) случаев был короче на $2,1 \pm 0,2$ дня, повторных лихорадочных состояний не наблюдалось. Выраженность температурной реакции составляла $37,6 \pm 1,2^{\circ}\text{C}$ ($37-39^{\circ}\text{C}$), по сравнению с контрольной группой ниже на $1,6 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$, в которой также в (11,8%) случаев на фоне субфебрильной лихорадки отмечались «фибрильные всплески».

Общеинфекционный синдром в обеих группах проявлялся (выраженность проявлений в группах А и Б соответственно, в структуре наблюдаемых случаев): общая слабость и усталость – 32,8 и 47,5 ($p > 0,05$); недомогание и быстрая утомляемость – 33,8 и 36,3 ($p < 0,05$); боль, напряжение мышц воротниковой зоны - 17,9 и 22,4 ($p < 0,05$); боль в теле и миалгии – 39,8 и 47,5 ($p < 0,05$); артралгии – 14,5 и 18,2 ($p < 0,05$); ознобы - 17,9 и 25,6 ($p < 0,05$); гипергидроз - 19,6 и 27,1 ($p > 0,05$); вегетативная дистония - 39,6 и 41,3 ($p < 0,05$); нарушение сна - 11,6 и 14,8 ($p < 0,05$); астения - 36,3 и 56,1 ($p < 0,05$).

Общемозговой синдром (при лихорадочной форме): цефалгия - 32,1 и 48,6 ($p < 0,05$); тошнота, рвота - 17,9 и 18,6 ($p < 0,05$); головокружение - 16,4 и 21,9 ($p < 0,05$).

Менингеальный синдром (при менингеальной и очаговой форме) проявлялся: умеренно и выраженной цефалгией - 51,2 и 78,4 ($p < 0,05$); тошнотой и рвотой - 29,7 и 36,2 ($p < 0,05$); болезненностью при движении глазных яблок - 37,3 и 38,6 ($p < 0,05$); гиперестезией к звукам и светобоязнью - 36,9 и 38,1 ($p < 0,05$). Объективно, оболочечные симптомы по проявлению были слабо и умеренно выражены в 54,5 и 61,9 случаях ($p < 0,05$); значительно выражены 27,7 и 31,0 ($p < 0,05$).

Энцефаломиелитический синдром - заболевание в (47,1%) начиналось с болевых ощущений в месте присасывания клеща, которые (41,2%) усиливались ночью и сопровождалась парестезиями и сенестопатиями. В дальнейшем на фоне лихорадки появлялись боли в спине, позвоночнике, отмечались расстройства чувствительности по корешковому типу, которые с одинаковой частотой встречались во всех отделах позвоночника в обеих группах.



Наиболее выраженные боли были в грудном отделе. Болевые проявления сопровождались чувством сжатия, давления, онемением, в одной четверти случаев (обеих группах), в зоне жалоб наблюдалась гипо и гиперестезии, слабость мышц. На $18 \pm 5,7$ день в (21,7%) в этих зонах можно было наблюдать гипотрофию мышц.

Корешковые боли в более половины случаев сохранялись на протяжении всего заболевания и могли меняться по характеру и интенсивности. Кроме того, отмечалась малая чувствительность этих болей к анальгетикам, а учитывая, что в (47,1%) общемозговые и лихорадочные проявления были слабо выражены, то создавалось впечатление «клиники ущемления корешка». Для дифференцирования процесса нами применялся метод ультразвуковой диагностики, по которому визуально можно было определять характер поражения корешка (отсутствия грыжи диска и преобладание сосудистого отека).

Поражение спинальных корешков всегда носило ассиметричный характер, как по топической заинтересованности, так и выраженности проявления - 15 больных (88,2%). При прогрессировании заболевания уровень двигательных нарушений не достигал выраженных проявлений, только в 2 случаях (11,8% в контрольной группе) клиническая картина проявлялась выпадением функции (в одном случае до уровня анатомического повреждения).

При прогрессировании процесса можно было наблюдать не только клинику поражения периферического нерва, но вовлечение нервных сплетений - 3 случая (17,7%). Чувствительные нарушения встречались в - 76,2 случаях (на 100 заболевших в структуре наблюдаемых случаев): снижение болевой чувствительности - 69,3; тактильной - 56,7; гипестезии - 48,5; гипералгезии - 36,2; снижение вибрационной чувствительности - 48,4; рефлекторные нарушения - 36,2; двигательные - 73,4; парезы и мышечная гипотрофия - 16,6. Значимых отличий по частоте и проявлению выраженности симптомов по группам не наблюдалось.

Спинномозговая жидкость при менингеальном синдроме нероборрелиоза по своим показателям в обеих группах была однородной: прозрачна, давление -

250,1±47,5 мм вод. ст., в 66,9 и 71,0% наблюдался умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (100-300 кл.в1мкл). В первые дни заболевания в 15,2% преобладали нейтрофилы до 55,1±5,0%, (в одном случае содержание нейтрофилов достигало до 12 тыс. кл.в1мкл клеток), содержания белка до 0,66 г/л, показатели глюкозы во всех случаях были 1/2 от содержания в плазме крови.

Сравнительный анализ выраженности синдромов заболевания (коэффициент признака основная/контрольная группа, усредненный показатель на 100 случаев) при клещевом энцефалите представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Синдромы заболевания	Группа - А	Группа - Б	достоверность
Лихорадочный	5,12±1,09	6,73±1,57	p<0.05
Общеинфекционный	6,82±1,30	8,71±0,79	p<0.05
Общемозговой	8,91±1,81	12,52±1,37	p<0.05
Менингеальный	7,95±1,02	11,23±1,40	p<0.05
Энцефалитический	14,02±1,57	16,80±1,71	p<0.05

Лихорадочные проявления на начало заболевания: общая слабость - 67,3; потливость - 35,4; озноб - 58,2; снижение аппетита - 32,1; боли в шейном, поясничном отделах позвоночника - 16,7; боли в суставах и мышцах - 28,6 (на 100 заболевших в структуре наблюдаемых случаев).

Объективные проявления общеинфекционного синдрома (соответственно группам А и Б); бледность кожных покровов - 17,1 и 21,3 (p<0,05); инъекцией склер - 12,3 и 17,9 (p<0,05); гиперемия кожных покровов - 27,4 и 29,8 (p>0,05); гипергидроз - 46,8 и 52,7 (p<0,05); тахикардия – 36,3 и 47,8 (p<0,05). Выраженность общеинфекционных проявлений: незначительно – 10,9 и 24,4; умеренно - 21,1 и 47,2; значительно - 12,7 и 28,4. Следует отметить, что общеинфекционные проявления заболевания не всегда соответствовали тяжести течения заболевания в обеих группах.

Выраженность менингеального синдрома: незначительно - 11 случаев (45,8%) и 5 (20,8%); значительно выраженный - 9 (37,5%) и 12 – (50,0%), резко выраженный - 4 (16,7%) и 7 (29,2%). Основными жалобами больных была головная боль, которая в 85,8% была генерализованной, в остальных



случаях цефалгия носила локальный характер, приуроченный к затылочной области, кроме того отмечалась тошнота, рвота, головокружение, светобоязнь и боли в глазных яблоках. Существенных клинических различий симптомов по выраженности в обеих группах отмечено не было. В группе пациентов получавших циклоферон длительность проявления менингеального синдрома была короче на $3,6 \pm 1,2$ дня; оболочечных симптомов на $2,7 \pm 0,9$ дней.

Анализ локализации очаговых поражений мозговых структур согласно топико-синдромальному проявлению был следующим: расстройство сенсомоторной зоны коры головного мозга - 34,7 и 46,2 ($p < 0,05$); мозжечковые нарушения - 2,3 и 6,8 ($p < 0,05$); экстрапирамидные - 0,0 и 2,3.

Энцефалопатический синдром наиболее часто проявлялся: заторможенностью 5,9 и 9,1 ($p < 0,05$); нарушением конгетивных функций - 32,8 и 47,7 ($p < 0,05$); (во всех случаях в анамнезе этих больных наблюдался психоорганический синдром).

Различий показателей ликвора у пациентов, получавших и не получавших циклоферон, отмечено не было. Спинномозговая жидкость: прозрачна, давление - $210,0 \pm 2,0$ мм вод. ст., в (85,0%) наблюдался умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (100-200 кл. в 1 мкл), нейтрофилы до $37,5 \pm 5,0\%$, содержания белка 0,33 г/л, показатели глюкозы во всех случаях $\frac{1}{2}$ от содержания в плазме крови.

Показатели лейкоцитарного индекса интоксикации: при ИКБ (соответственно группам) - $0,74 \pm 0,21$ и $1,14 \pm 0,12$ ($p < 0,01$), при КЭ - $0,81 \pm 0,09$ и $12,1 \pm 0,17$ ($p < 0,01$).

Сравнительная оценка критериев синдрома системной воспалительной реакции (СВР) (с использованием автоматизированных статистических пакетов SPSS 11.5, Statistica 6.0.) при ЛБ и КЭ получавших циклоферон (в сравнения с контрольными группами) показала соотношение 2,2/2,7 и 2,1/2,6 соответственно.

Снижение сроков заболеваемости (стационар) при применении циклоферона составило: при ИКБ на $3,5 \pm 1,2$ дня, при КЭ на $5,2 \pm 1,7$ дней.

Вывод. Обобщая полученные данные можно сделать вывод о том, что применение циклоферона для профилактики и лечения клещевого энцефалита и

иксодового клещевого боррелиоза при всех клинических формах проявлений заболеваний является достаточно эффективным. Применение препарата показало хорошую его переносимость, позволило сократить сроки лечения, при этом отмечалась высокая этиологическая эффективность и отсутствие осложнений, кроме того он удобен для применения. На основании полученных результатов циклоферон может быть включен в комплексное лечение и профилактику клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза.

Библиографический список

1. Деконенко, Е.П. Основные формы поражений нервной системы при Лайм-боррелиозе / Деконенко, Е.П. Куприянова, Л.В. Рудометов, Ю.П. // Неврологический журнал. – 2001. – № 5. – С. 9–12.
2. Ершов, Ф.И. Антивирусные препараты / Ершов, Ф.И.: Справочник. 2-е издание. – Москва, 2006. – С. 312.
3. Ершов, Ф.И. Интерфероны и их индукторы / Ершов, Ф.И. Киселев, О.И. Москва: Изд. «Гэотар-Медиа», 2005. – 356 с.
4. Иерусалимский, А.И. Клещевой энцефалит / Иерусалимский, А.И. – Новосибирск: Изд. Наука, 2001. – 359 с.
5. Коренберг, Э.И. Комплексный подход к изучению и профилактике инфекций передающихся иксодовыми клещами / Коренберг, Э.И. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2003. – №2. – С.32 – 35.
6. Лекарственные препараты в России: справочник «ВИДАЛЬ». М.: АстраФарм-Сервис, 2008. – 1190 с.
7. Лобзин, Ю.В. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы) / Лобзин, Ю.В. Усков, А.Н. Козлов, С.С. – СПб. 2000. – 156 с.

Bibliography

1. Dekonenko, E.P. The Basic Forms of the Nervous System Involvement with Lyme-Borreliosis / Dekonenko, E.P. Kupriyanova, L.V. Rudometov, Yu. P. // Neurologic Magazine – 2001. – No. 5 – P. 9-12.
2. Ershov, F.I. Antivirus Drugs / Ershov, F.I.: Reference Book. 2-nd Edition. – Moscow, - 2006 – P. 312.
3. Ershov, F.I. Interferons and Their Inductors / Ershov, F.I. Kiselev, O.I. – Moscow: «Geotar-Media» Edition, 2005. – 356 p.
4. Jerusalemsky, A.I. Tick-Borne Encephalitis / Jerusalemsky, A.I. – Novosibirsk: Nauka Edition, 2001. – 359 p.
5. Korenberg, E.I. Comprehensive Approach to the Studying and Prophylaxis of Infections Transferred by Ixodic Ticks / Korenberg, E.I. // Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2003 – No. 2 - P.32-35.
6. Medical Products in Russia: Reference Book «VIDAL». - Moscow: AstraFarm-Servis, 2008.– 1190 p.
7. Lobzin, Yu. V. Lyme-Borreliosis (Ixodic Tick-Borne Borreliosis) / Lobzin, Yu. V. Uskov, A.N. Kozlov, S.S. - St. Petersburg, 2000 – 156 p.