

**ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ И
ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ЦИКЛОФЕРОНА И ЦИТОФЛАВИНА
ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ
КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ,
ВЫЗВАННЫМИ УСЛОВНО-
ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРОЙ**

**доктор медицинских наук
профессор Н.А. Пересадин**

Введение в проблему.

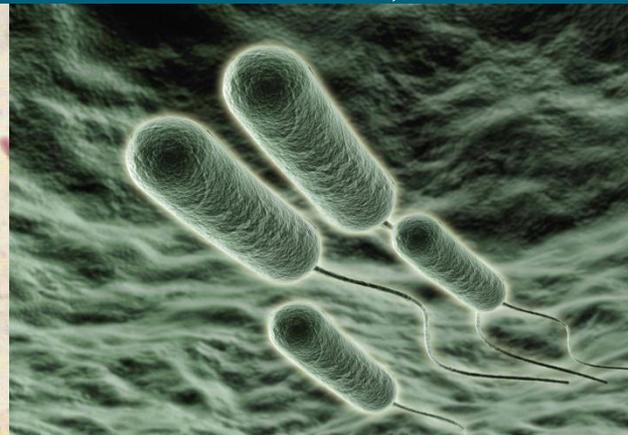
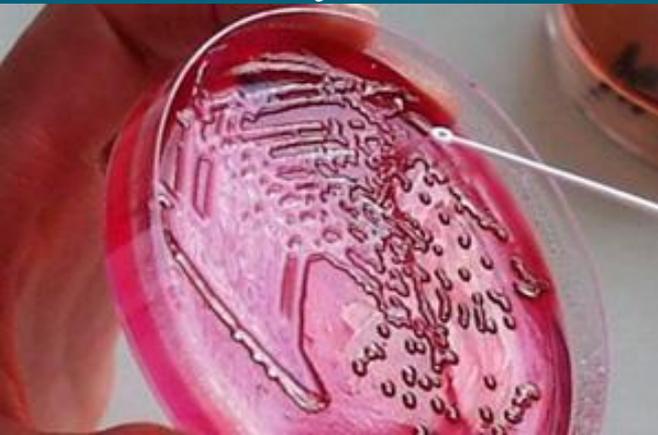
В последние десятилетия прошедшего XX и в наступившем XXI столетии наблюдаются ощутимые изменения этиологической структуры и особенностей клинического течения инфекционных заболеваний, что требует, как отмечает член-корр. РАМН, проф. Богомолов Б.П. «насушной необходимости эволюции их клинической диагностики».

Многие современные исследователи отмечают, что в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ), имеющих фекально - оральный механизм передачи возбудителя и первичную его локализацию в пищеварительном канале, превалируют болезни, вызываемые условно-патогенными бактериями (УПБ); отмечено кроме того, что в самое последнее время клиницисты зачастую имеют дело с микст-инфекциями, вызванными ассоциациями различных возбудителей.



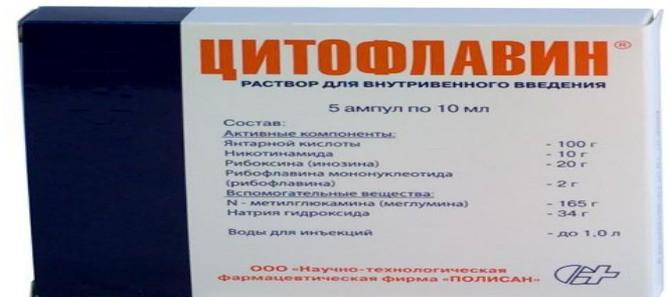
Актуальность темы

Сотрудниками кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией ГУ «Луганский государственный медицинский университет» (зав. кафедрой д. мед. н., проф. В.А. Терёшин) накоплен весомый опыт лечения пациентов с ОКИ, вызванными УПБ, в том числе клебсиеллами, протеем, а также энтеробактериями рода *Citrobacter* и *Pseudomonas aeruginosa*. Поскольку при ОКИ, обусловленных УПБ, патогенетическая терапия является ключевой и наиболее существенной, нам представлялось целесообразным сосредоточить внимание на оптимизации терапии, ориентированной на механизмы развития болезни у лиц с данной патологией (ОКИ, вызванные УПБ).



ТЕМЫ

При разработке патогенетического обоснования эффективных подходов к терапии упомянутого контингента пациентов, наше внимание привлекла возможность использования низкомолекулярного индуктора интерферона с широким аспектом биологической активности циклоферона и медикаментозного препарата, стимулирующего процессы энергообразования и дыхания в клетках, восстанавливающего активность ферментов антиоксидантной защиты - цитофлавина.



Чем защищать клетку?

- Антиоксиданты — природные вещества, способные тормозить окисление
- Антигипоксанты — улучшают утилизацию кислорода и повышают устойчивость к гипоксии

Модель универсального цитопротектора

- Нормализация энергообеспечения клеток (прежде всего, реакций гликолиза)
- Сохранение (восстановление) мембранных структур и ядерного состава клеток
- Антигипоксическое действие
- Антиоксидантное действие
- Обеспечение функциональной активности клеток

Цитофлавин

Является замечательным корректором метаболических расстройств; производство ООО «НТФФ Полисан» (г. Санкт-Петербург, Россия), он оптимизирует клеточное дыхание и энергообразование, улучшает утилизацию кислорода, активно участвует в восстановлении ферментативных функций системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Цитофлавин активизирует внутриклеточный синтез протеинов, оптимизирует утилизацию глюкозы, жирных кислот и ресинтеза гаммааминомасляной кислоты (ГАМК) через шунт Робертса. Препарат, как показано исследованиями Цивинского А.Д. и Бульон В. В. улучшает коронарную и церебральную микроциркуляцию, активизирует метаболические процессы в центральной нервной системе, восстанавливает нарушенную рефлекторную, сенсорную деятельность и благотворно влияет на интеллектуально-мнестические профили человеческой личности. Препарат является комплексным нейрометаболическим протектором на основе янтарной кислоты.



КОГДА ОДИН БОЛЬШЕ ЧЕТЫРЕХ



1

>

4

Цитофлавин

- Рибоксин
- Янтарная кислота
- Рибофлавин
- Никотинамид



Форма выпуска:

- Ампулы по 10 мл №10
- Таблетки №50

Производитель:

ООО «НТФФ
ПОЛИСАН»

г. Санкт-Петербург

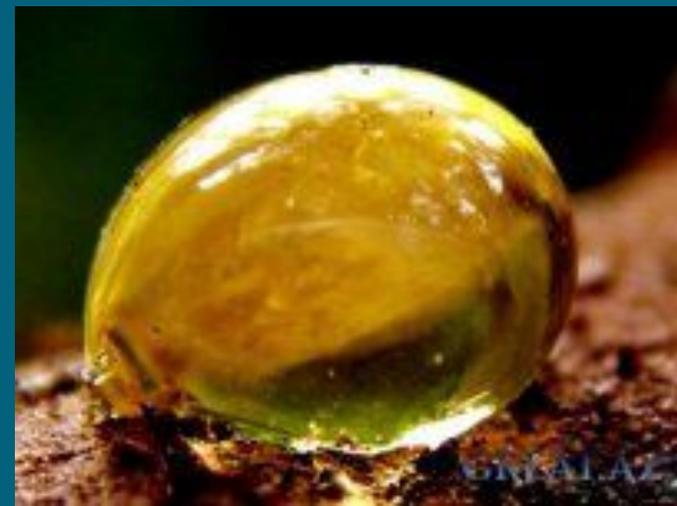
Российская Федерация

О составе

- **Цитофлавин** — стерильный раствор для внутривенных инъекций, в ампулах по 10 мл, представляет собой комплексный лекарственный препарат для внутривенного введения.
- Препарат обладает высокой биодоступностью, максимальная концентрация в плазме наступает через 40 минут.
- Цитофлавин является сбалансированным комплексом из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов витаминов (рибофлавин мононуклеотид — витамин В2, никотинамид — витамин РР).

Янтарная кислота

Эндогенный универсальный внутриклеточный метаболит, выполняющий в цикле Кребса каталитическую функцию, повышает кругооборот цикла, увеличивает объем энергии, необходимой для синтеза АТФ.



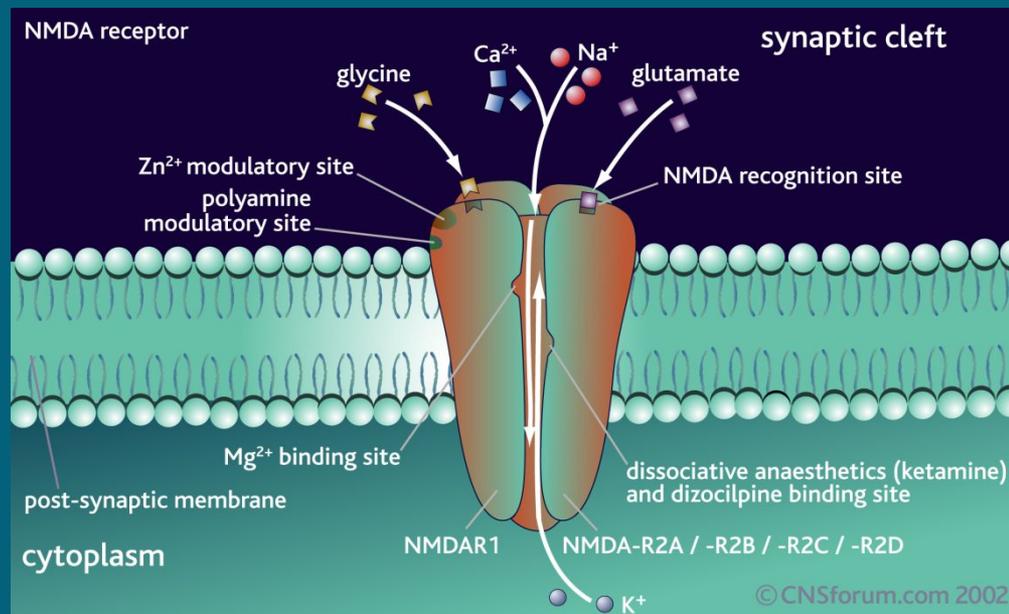
Никотинамид + Рибофлавин

Никотинамид - нейропротектор, относится к группе ферментов, являющихся переносчиками водорода, обеспечивающих окислительно-восстановительные процессы - антигипоксанта, также оказывает и антиоксидантный эффект.

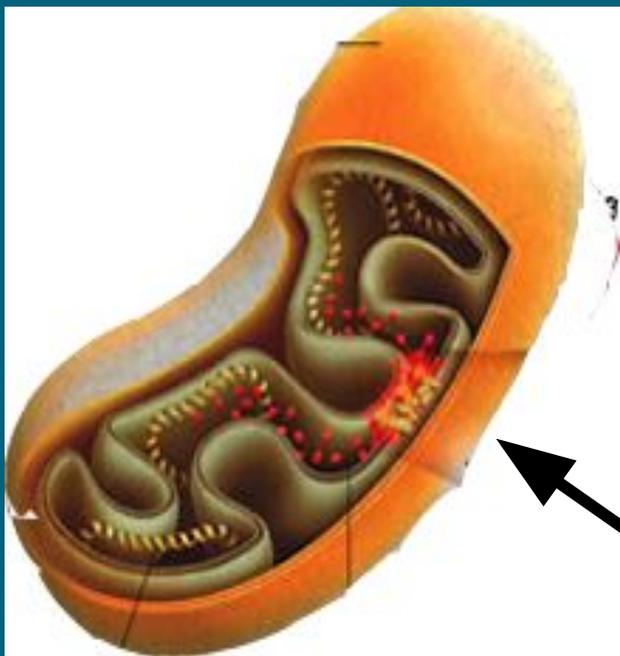
Рибофлавин — моноклеотид, образуется в организме из рибофлавина, являясь продуктом фосфорилирования рибофлавина, входит в состав ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы, участвует в белковом и жировом обмене.

Рибоксин (инозин)

Рибоксин (инозин) - производное пурина, рассматривается как предшественник АТФ. Неконкурентно блокирует **NMDA** рецепторы



Меглумин (N – метилглюкамин)



Рибоксин

Никотин
амид

ЯК

Рибофл
авин

Меглумин

ЦИТОФЛАВИН – препарат тройного действия



ПОКАЗАНИЯ И ДОЗЫ

Показания	Разовая доза	Суточная доза	Длительность курса
Острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический/геморрагический инсульт)	10-20 мл	20-40 мл	10 суток
Дисциркуляторная энцефалопатия 1-2 стадии и последствия ОНМК (хроническая ишемия мозга)	10 мл	10 мл	10 суток
Токсические и гипоксические энцефалопатии при острых и хронических отравлениях, энотоксикозах	10-20 мл	20-40 мл	5 суток
Посленаркозное угнетение сознания	20 мл	20 мл	Однократно

**Используется внутривенно
капельно**

в разведении на 100 – 250 мл
5-10% **растворе глюкозы** или
0,9% **растворе натрия хлорида**

Максимальная эффективность

при медленном внутривенном
капельном введении
60 капель в минуту

Противопоказания:

- Индивидуальная чувствительность к компонентам препарата
- Снижение парциального давления кислорода в крови ниже 60 мм. рт. ст., критические состояния с нестабильной гемодинамикой
- Нефролитиаз, подагра, гиперурикемия

Особенности использования:

- Возможно снижение уровня глюкозы в крови
- Во время лечения препаратом моча может приобрести светло-желтый цвет



Церебропротекторная терапия



Циклоферон

В качестве действующего начала содержит акридонуксусную кислоту. Циклоферон является одним из наиболее перспективных низкомолекулярных индукторов интерферона (ИФН) (меглумина акридонацетат), обладающего низкой токсичностью, отсутствием метаболического расщепления в печени, отсутствием аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического влияния на организм и кумуляции в последнем (т.е. она, кумуляция, отсутствует). Широкий спектр биологической активности циклоферона включает в себя иммуномодулирующие, противовоспалительные, антипролиферативные и иные интересовавшие нас, как клиницистов, эффекты. Данный препарат индуцирует высокие титры альфа и бета- интерферона в различных органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы (слизистая оболочка тонкого кишечника, селезенка, печень), способен преодолевать гематоэнцефалический барьер. Иммуномодулирующий эффект циклоферона обусловлен активацией процессов фагоцитоза, естественных клеток- киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов и коррекцией иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях различного происхождения.



Использование в клинике

М.Г. Романцов и И.Ю. Мельникова (Санкт-Петербургская мед. академия после дипломного образования) представили клинический обзор о возможностях использования циклоферона при вирусных и бактериальных инфекциях у детей (в том числе и для коррекции дисбиоза кишечника, восстановления до уровня нормы микрофлоры у 95% наблюдавшихся детей). Авторы проследили безопасность и эффективность циклоферона, подтвердив их проведенными рандомизированными исследованиями. Иммунорегуляторные свойства циклоферона по мнению М.Г. Романцова и И.Ю. Мельниковой опосредуются через активацию ИФН- гамма. При повышении его выработки циклоферон способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляции CD3+, CD4+, CD8+, а также количество CD16+ (натуральных киллеров).



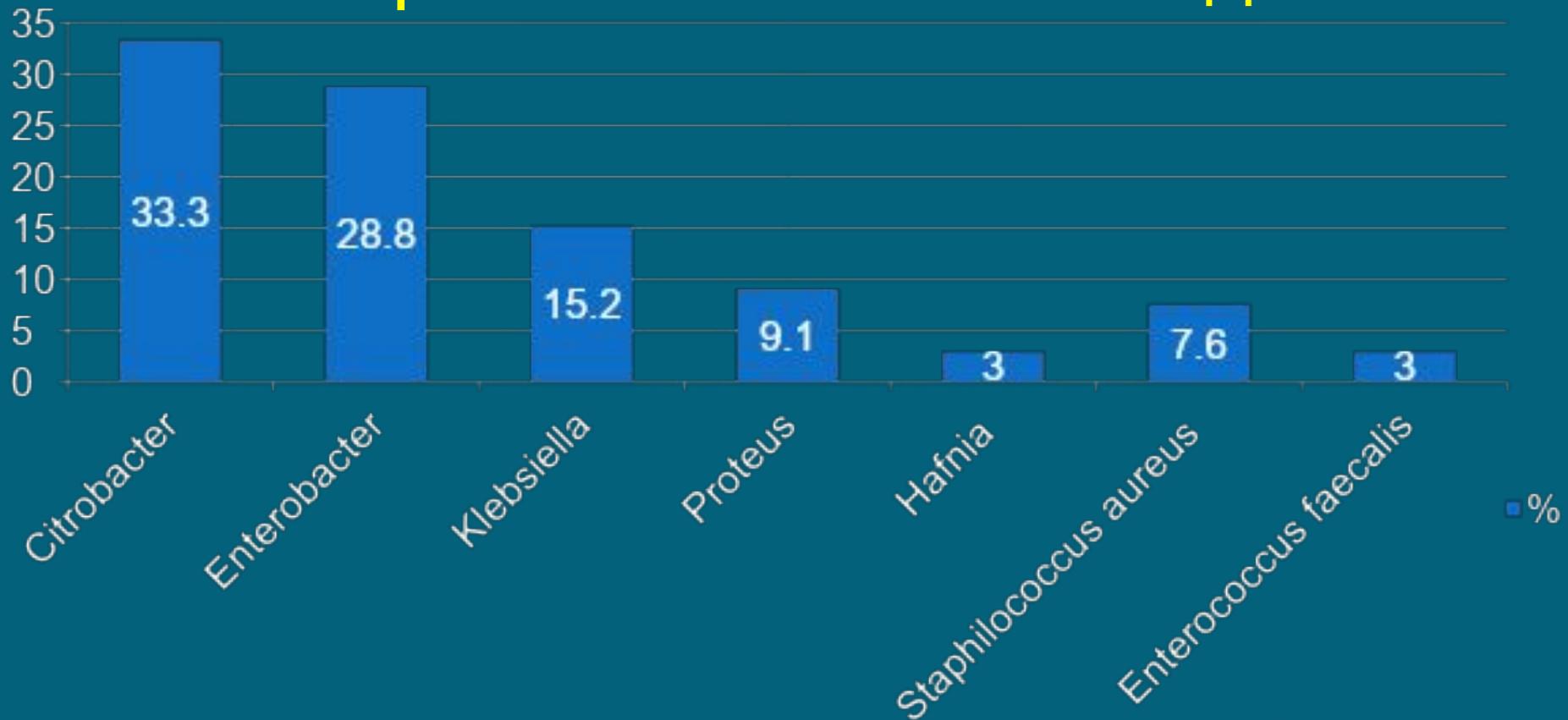
Материалы работы

Обследованы две группы лиц в возрасте от 19 до 44 лет (из них мужчин было 36 и 30 лиц женского пола) с установленным диагнозом ОКИ, вызванных УПБ: основная группа (34 пациента) и группа сопоставления (32 человека);

рандомизированные по возрасту, полу и ведущим клиническим проявлениям заболеваний. Диагноз ОКИ устанавливался на основании характерной клинической картины болезни с обязательным подтверждением диагноза бактериологическими методами.



УПБ у пациентов, выявленные бактериологическими методами



Выделенные УПБ бактериологическими методами: Citrobacter - у 22 (33,3%) пациентов, Enterobacter (преимущественно *E. cloacae*) - у 19 (28,8%) лиц, Klebsiella - у 10 (15,2%), Proteus (преимущественно *P. vulgaris*) - у 6 (9,1%) больных, Hafnia - у 2 (3%) пациентов. У 5 (7,6%) больных при бактериологическом исследовании испражнений была выделена чистая культура *Staphylococcus aureus* и у 2 (3%) - *Enterococcus faecalis*.

Схемы лечения

Пациенты с ОКИ обеих групп получали общепринятую терапию. В основной группе дополнительно к стандартному лечению (в силу отмеченных выше позитивных эффектов) добавляли цитофлавин по 2 табл. 2 раза внутрь на протяжении 10-14 дней при среднетяжелых формах ОКИ и при тяжелых формах препарат использовали в/в капельно медленно по 10 мл 2 раза в сутки на 100-250 мл 5% глюкозы на протяжении 3-7 дней, переходя далее на таблетированную форму медикаментозного средства.

Циклоферон применяли в виде 12,5% раствора по 2 мл 1 раз в день в/м 5 дней, а затем вводили еще 3-7 инъекций через день в зависимости от состояния пациента и достигнутого клинического эффекта.



Методы исследования

Для реализации цели работы кроме общепринятого клинического и лабораторного обследования в сыворотке крови пациентов изучали концентрацию молекул средней массы (МСМ) и уровень конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА), а также концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000Д. Молекулярный состав ЦИК исследовали методом селективной преципитации в 2%, 3,5% и 6% растворах полиэтиленгликоля с определением при этом фракций крупно, средне – и низкомолекулярных иммунных комплексов (ИК). Статистическую обработку полученных цифровых данных осуществляли на персональном компьютере Intel Core 2 Duo с использованием одно и многофакторного дисперсионного анализа (применялись пакеты лицензионных программ Microsoft Windows XP professional, Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica). При этом обязательно учитывали принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных средств.

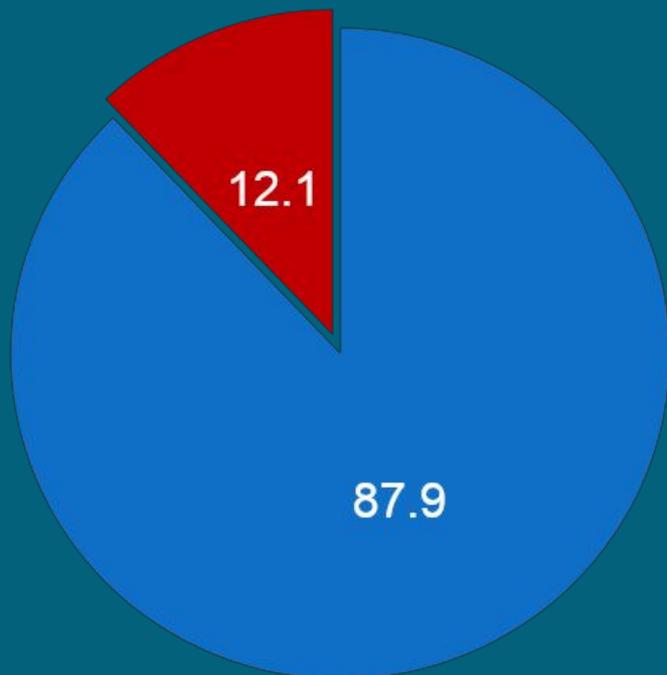
Клинические данные

Перед «стартом» терапии характер основных субъективных ощущений больных обеих групп соответствовал типичной клинической картине ОКИ. Пациенты предъявляли жалобы на схваткообразную боль ноющего характера в области живота, больше в левой подвздошной области, тошноту, рвоту до 5-8 раз в сутки, урчание в животе, снижение или полное отсутствие аппетита, общую слабость, недомогание, ломоту во всем теле, лихорадку до $37,5-38,3^{\circ}\text{C}$, головную боль, головокружение. У всех наблюдавших был жидкий стул с частотой акта дефекации от 7-10 до 15-20 раз в сутки, преимущественно обильный, желтоватого цвета, у части пациентов – пенистый, нередко со зловонным запахом.

При объективном обследовании выявлялась бледность кожных покровов и видимых слизистых, умеренное снижение тургора кожи, иногда гипотония, тахикардия (частый лабильный пульс сниженного, в редких случаях слабого, наполнения и напряжения), сухость губ, обложенность языка грязно-белым, серо-белым или желтоватым налетом, умеренное вздутие живота, болезненность по ходу кишечника при пальпации, в ряде случаев – спазм сигмовидной кишки.

Полученные результаты и их обсуждение

■ ср. тяжелое течение ■ тяжелое теч.



■ остр. инф. гастроэнтерит
■ остр. гастроэнтероколит



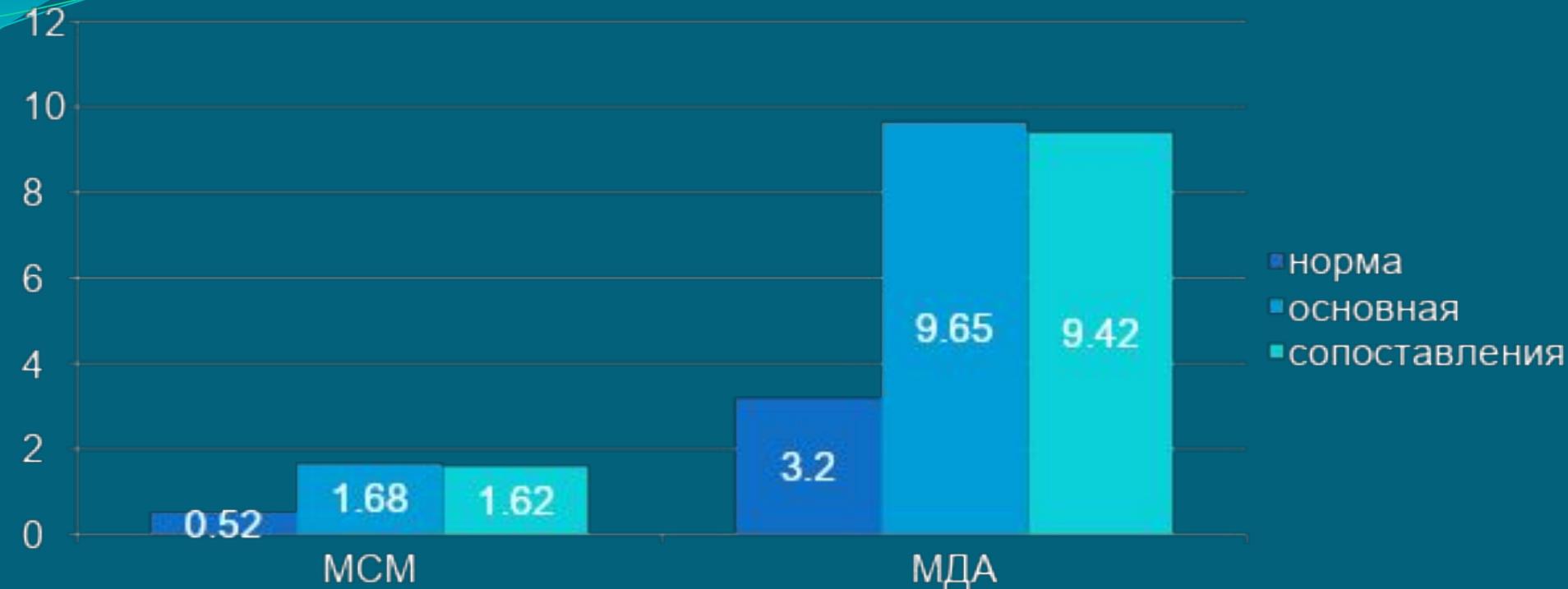
Из 66 обследованных среднетяжелое течение заболевания отмечено у 58 (87,9%), тяжелое – у 8 (12,1%). Диагноз синдрома острого инфекционного гастроэнтерита установлен у 52 (78,8%) лиц, острого гастроэнтероколита – у 14(21,2%).

Клинические и лабораторные данные

Течение болезни характеризовалось: сухостью слизистых оболочек, уменьшением тургора кожи; артериальной гипотензией, бледностью, похолоданием конечностей, акроцианозом. Частота выявления клинических признаков ОКИ в основной группе и в группе сопоставления до начала лечения была одинаковой, что говорило об однотипности этих групп пациентов в клиническом отношении.

При проведении лабораторных исследований до начала терапии было отмечено, что у лиц с ОКИ, вызванных УПБ, наблюдалось увеличение концентрации МСМ, МДА, и ЦИК в сыворотке крови.

Лабораторные исследования до начала терапии



При проведении лабораторных исследований до начала терапии было отмечено, что у лиц с ОКИ, вызванных УПБ, наблюдалось увеличение концентрации МСМ, МДА, и ЦИК в сыворотке крови. Так, у пациентов основной группы, концентрация МСМ была повышена относительно нормы ($0,52 \pm 0,02$ г/л в 3,23 раза ($P < 0,001$) и составляла в среднем ($1,68 \pm 0,04$) г/л; в группе сопоставления - в 3,12 раза ($P < 0,001$) – в среднем $1,62 \pm 0,03$ г/л. Уровень МДА в сыворотке крови у больных основной группы был увеличен до $9,65 \pm 0,3$ мк/моль /л, что в среднем превышало норму в 3 раза ($P < 0,001$), составив ($3,2 \pm 0,14$ мк/моль/л).

У лиц с ОКИ, вызванными УПБ, в группе сопоставления концентрация МДА до лечения равнялась в среднем $9,42 \pm 0,03$ мкмоль/л, что в 2,9 раза превышало норму ($P < 0,001$).

Интерпретация полученных результатов

Концентрация МСМ в сыворотке крови характеризует наличие и интенсивность протекания синдрома эндогенной метаболической интоксикации (СЭМИ). Увеличение уровня конечного продукта липопероксидации- МДА- в крови говорит об интенсивности процессов ПОЛ и вместе с этим отражает степень эндогенной интоксикации, связанной с активацией свободно радикального окисления и расстройством метаболического гомеостаза. Исходя из отмеченного, можно утверждать, что у пациентов с ОКИ, вызванными УПБ, до начала терапии регистрировалась активация процессов ПОЛ наряду с накоплением в сыворотке крови патологических метаболитов, относящихся к пулу МСМ. В целом это свидетельствовало о существенной активации проявлений эндогенной интоксикации и наличии у больных выраженного СЭМИ.

Результаты исследования ЦИК



У лиц с ОКИ, вызванными УПБ, выявлено и достоверное увеличение концентрации ЦИК в сыворотке крови: в основной группе до $2,94 \pm 0,08$ г/л, т.е. в среднем в 1,56 раза ($p < 0,001$) относительно нормы ($1,88 \pm 0,03$ г/л), в группе сопоставления - до $2,85 \pm 0,09$ г/л, т.е. в 1,52 раза ($p < 0,001$). При анализе молекулярного состава ЦИК установлено, что повышение общего уровня ЦИК связано с увеличением содержания наиболее токсигенных фракций среднемолекулярных (11S- 19S) и мелкомолекулярных (менее 11S) ИК. Кратность повышения концентрации мелкомолекулярных ИК составляла в основной группе 1,88 раза относительно нормы для этого показателя ($0,40 \pm 0,02$ г/л), при этом уровень составлял $0,76 \pm 0,09$ г/л. У лиц группы сопоставления показатель мелкомолекулярных ИК превышал норму в 1,8 раза ($p < 0,001$) и равнялся в среднем $0,726 \pm 0,08$ г/л.

Интерпретация полученных результатов

Таким образом, перед началом терапии у обследованных с ОКИ наблюдалось ощутимое увеличение концентрации ЦИК в сыворотке крови за счет повышения уровня наиболее токсигенных- средне- и мелкомолекулярных фракций. При сопоставлении клинических показателей у лиц обеих групп в динамике лечения установлено, что у пациентов основной группы, получавших циклоферон и цитофлавин, отмечалось уменьшение длительности сохранения синдрома инфекционного токсикоза в среднем на 2,9 дня ($p < 0,05$), продолжительности диарейного синдрома, наличия боли или тяжести в животе- на $2,1 \pm 0,1$ дня ($p < 0,05$), длительности сохранения послеинфекционной астенизации- на $4,8 \pm 0,5$ дня в сравнении с аналогичными показателями в группе сопоставления, получавшей только общепринятое лечение.

Результаты и их обсуждение

Показательно, что при повторном бактериологическом исследовании испражнений у лиц основной группы ни в одном случае не отмечалось выделение УПБ, которые являлись этиологическим фактором инфекционной болезни. В результате повторного лабораторного обследования выявлено, что у больных основной группы, получавших цитофлавин и циклоферон, отмечалась четкая тенденция к нормализации изученных показателей.

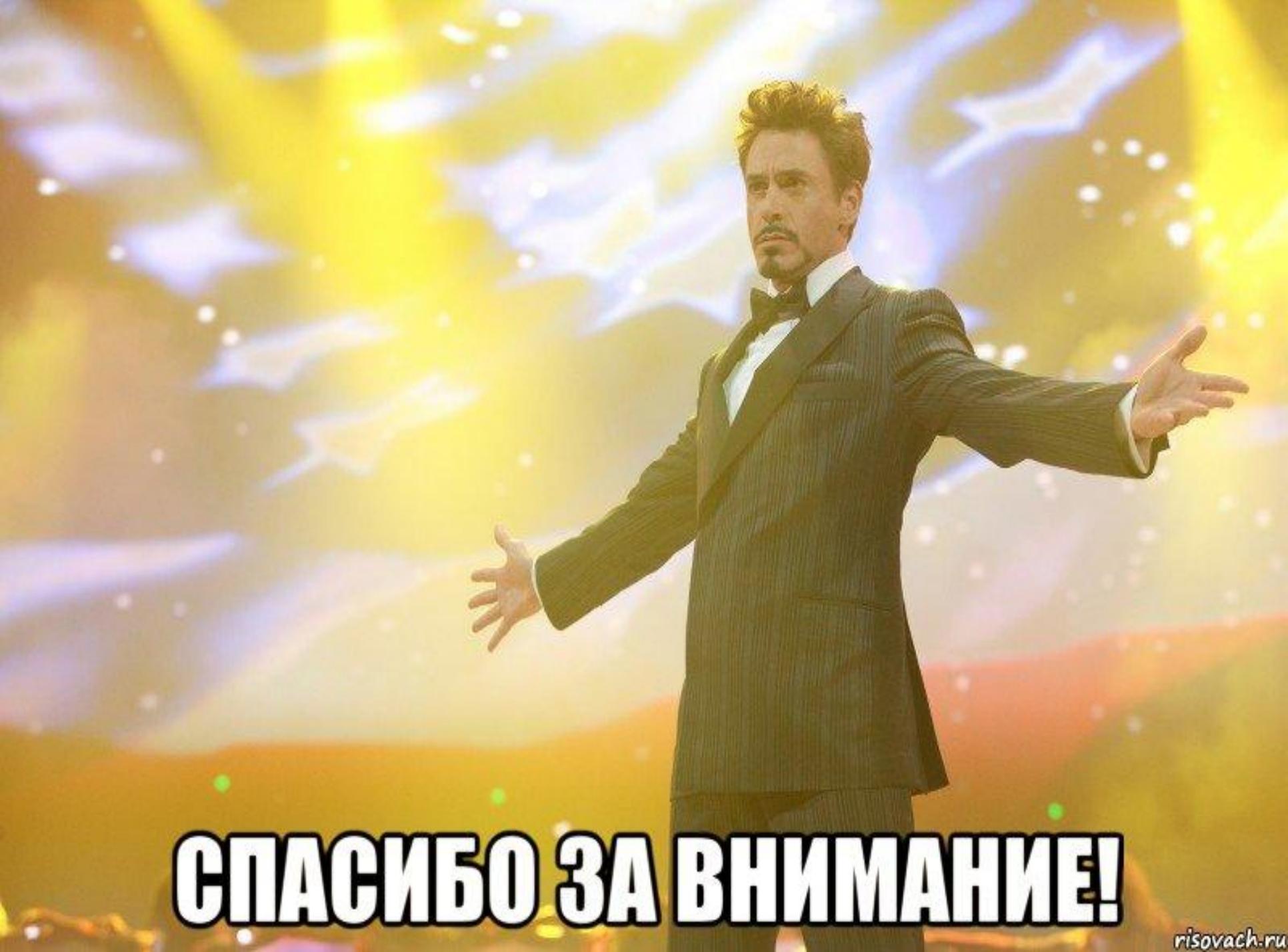
Результаты проведенной терапии

Кратность снижения относительно исходных значений для МСМ составляла 3,0 раза ($p < 0,001$), для МДА - 2,54 раза ($p < 0,001$), для ЦИК- 1.5 раза ($p < 0,001$), для абсолютных значений среднемoleкулярной фракции (11S- 19S) - 1,88 ($p < 0,001$), для мелкомoleкулярной фракции ИК (менее 11S)- 1,85 раза ($p < 0,001$). В группе сопоставления отмечалось наличие незначительной позитивной динамики проанализированных лабораторных показателей, существенно менее выраженное, чем у лиц основной группы.

Выводы

Таким образом, полученные в результате осуществленного исследования данные, позволяют утверждать, что использование современных иммуномодулирующих (циклоферон) и антиоксидантных средств (цитофлавин) в комплексной терапии пациентов с ОКИ, вызванными УПБ, имеет преимущества в сравнении с общепринятым лечением, поскольку позитивно влияет на клинические показатели и в целом благоприятствует ускорению процессов реконвалесценции, а в патогенетическом отношении обеспечивает практически полную нормализацию проанализированных лабораторных показателей. Характеризующих интенсивность СЭМИ, активность ПОЛ, уровень и молекулярный состав ЦИК.

Результаты проведенных исследований позволяют считать патогенетически обоснованным и весьма целесообразным включение циклоферона и цитофлавина в комплексную терапию лиц с ОКИ, вызванными УПБ.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!