

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТИВОРТИНА В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОВ ВИРУСНОЙ И БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Токунова Т.Л., Березина Л.В., Борцев С.П., Хмельнов Д.В., Мостовая О.П., Говорова Д.В.

ДУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины»

Резюме. Представлен опыт использования препарата Тивортин в комплексной терапии осложненных форм менингоэнцефалитов. Выводы о патогенетической целесообразности и клинической эффективности построены на основании сравнительного анализа терапии двух групп пациентов (всего 45 человек). Оценено влияние Тивортина на регресс неврологической симптоматики и коррекцию основных показателей полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: нейроинфекция, менингоэнцефалит, Тивортин, полиорганная недостаточность.

Нейроинфекция (НИ) — это общее название инфекционных заболеваний, которые вызываются бактериями, вирусами, грибами, простейшими и характеризуются преимущественной локализацией возбудителя в центральной или периферической нервной системе (ЦНС, ПНС) с клиническими признаками поражения каких-либо ее отделов [4, 5]. В настоящее время идентифицировано более 1500 возбудителей, ассоциированных с патологией человека. Все эти патогены потенциально способны поражать нервную систему. Наиболее часто встречающейся нозологической формой НИ является менингоэнцефалит (МЭ). В отличие от инфекций иной локализации летальность при тяжелых, осложненных формах МЭ может достигать 40–60% [4, 5].

Независимо от этиологического фактора механизмы поражения ЦНС при НИ имеют много общего и связаны они как с непосредственным повреждением нейронов возбудителями, так и с протекающими параллельно адаптивными и саногенными реакциями сосудистого, иммунного и обменного характера [4, 6]. Основными универсальными патофизиологическими компонентами этих процессов являются: нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения и перфузии, гипоксия и ишемия клеток с изменением клеточного метаболизма, повышение проницаемости гематоэнцефалитического барьера (ГЭБ) с нарушением ликвородинамики, изменением осмотического градиента между плазмой и веществом головного мозга [6, 7]. Патологический процесс носит каскадный характер, в который постепенно вовлекаются неповрежденные изначально области ЦНС. Клинически значимыми осложнениями воспалительно-деструктивных изменений ЦНС являются отек-набухание головного мозга (ОНГМ), повышение внутричерепного давления (ВЧД), нарушение ликворо- и гемодинамики. Данные состояния зачастую приводят к критическим ситуациям, требующим незамедлительной врачебной реакции и адекватной терапии [5, 6, 7]. Современные принципы терапии НИ включают в себя следующие основные моменты: патогенетическое лечение, направленное на коррекцию нарушений витальных функций, устранение гипоксии мозга, нормализацию перфузионного давления и системной гемодинамики; обеспечение условий изоосмии и изоволемии; снижение внутричерепного давления; поддержание онкотического давления плазмы; этиотропную терапию (противовирусную, антибактериальную, антифунгальную); симптоматическую терапию, направленную на купирование судорожного синдрома и гипертермии, адекватное энергообеспечение организма [1, 8].

Необходимо отметить, что повреждение ЦНС неблагоприятно влияет на жизнедеятельность всего организма. Очаги системного воспаления в разных органах, отдаленных от очага первичного повреждения, усиливают воспалительный процесс на уровне всего организма. Индукция синдрома множественной полиорганной недостаточности (СМПН) связана с высвобождением медиаторов воспаления (ЦОГ-зависимых простагландинов, провоспалительных цитокинов, свободных радикалов кислорода), которые, прежде всего, повреждают эндотелиальные клетки. Указанные изменения приводят к нарушению структуры капилляров с последующим их микротромбированием, подавляются и активность основного вазодилатора — оксида азота (NO) [7]. Одновременно повышается проницаемость эндотелия, снижается тонус сосудов с увеличением их ёмкости, а следовательно, создаются благоприятные условия для развития СМПН и ВЧД [6, 7].

Единственным субстратом для синтеза NO является L-аргинин. Введение в организм L-аргинина стимулирует синтез NO, восстанавливает эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД), уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию, агрегацию тромбоцитов, увеличивает эластичность артерий и снижает уровень эндотелина в крови. Усиленное образование NO ведет к дилатации периферических сосудов и снижению общего периферического сопротивления, что способствует снижению артериального давления и

уменьшению кислородного голодания различных тканей. Кроме этого, L-аргинин оказывает антиоксидантное действие, препятствует окислению тетрагидробиоптерина (кофактора NOS), тормозит окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Существенную роль играет и тот факт, что из L-аргинина в головном мозге синтезируется нейромедиатор агматин, накапливающийся в синаптических везикулах. Впоследствии агматин связывается с β_2 -адренорецепторами и блокирует NMDA-рецепторы, что оказывает нейропротекторный эффект [2]. Данные факты патогенеза обосновывают необходимость адекватного подбора качественного и количественного состава инфузионной терапии с введением в схемы препаратов содержащих аргинин. В Украине зарегистрирован и доступен к применению препарат Тивортин® компании «Юрия-фарм», содержащий аминокислоту аргинин в терапевтической дозе [2].

Целью настоящего исследования была оценка клинической эффективности применения препарата Тиворина в комплексной терапии осложненных форм МЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение последних 10 лет в ОИТ было обследовано и пролечено 976 человек с патологией нервной системы инфекционной этиологии (568 женщин, 408 мужчин, средний возраст которых составлял $32 \pm 4,7$ года). Из них у 151 пациента согласно современным клинико-лабораторным критериям был диагностирован МЭ (в 63,4% случаев — вирусной этиологии). У 133 пациентов течение МЭ носило тяжелый осложненный характер. Для достижения поставленной цели в исследование было включено 45 пациентов с тяжелым течением МЭ, которые в зависимости от схемы патогенетической терапии были разделены на две группы. Первая группа (основная) — 23 пациента, которым дополнительно к базовой терапии был назначен препарат Тивортин 4,2% 100,0 внутривенно капельно ежедневно в течение 5–7 дней, затем через день трехкратно. Вторая группа (сравнения) — 22 пациента, получала этиотропную, патогенетическую терапию согласно существующим стандартам. Инфузионная терапия проводилась в изоволемическом режиме. Исследуемые группы были сопоставимы по основным демографическим, этиологическим и клиническим признакам.

Обязательными условиями проведения интенсивной терапии в обеих группах являлись: поддержание оптимального перфузионного давления головного мозга под контролем нормальных величин среднего артериального и центрального венозного давления; поддержание адекватной вентиляции лёгких под контролем пульсоксиметрии (SpO_2 не менее 95%); поддержание нормоволемии и нормоосмии внеклеточной жидкости (ЦВД — возрастная норма, диурез не менее 1 мл/кг/час, симптом «Белого пятна» не более 3 сек., гематокрит не ниже 30%, уровень глюкозы крови 4,5–7 ммоль/л, натрий плазмы 140–150 ммоль/л. Эффективность результатов лечения оценивалась путём исследования: динамики восстановления сознания (по шкале Глазго), регресса общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, тяжести состояния и органной дисфункции в соответствии со шкалой SOFA, по уровню сатурации и расчёту индекса оксигенации, динамики некоторых показателей прокоагулянтного и антикоагулянтного звеньев гемостаза (время рекальцификации, время свёртываемости крови по Ли-Уайту, фибринолитическая активность, протромбиновый индекс, время ретракции сгустка, количество тромбоцитов). Оценка результатов лечения проводилась поэтапно: при поступлении и в динамике на 1, 2, 3, 5, 10 сутки интенсивной терапии. Дополнительные методы исследования включали в себя контроль: общего анализа крови; биохимических показателей крови (мочевина, креатинин, общий белок плазмы, билирубин, глюкоза). При оценкеграмм брались за основу физиологические нормы, в соответствии с международной системой единиц (СИ) в экспериментально-клинических исследованиях. Контроль над гемодинамикой выполнялся методом измерения АД, пульсовой волны с использованием аппарата «Ютас». Статистическую обработку проводили с использованием непараметрических методов статистики [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов при поступлении имели место выраженные явления инфекционного токсикоза с синдромом ВЧД, ОНГМ, проявляющегося нарушением сознания от оглушения до комы (8–14 баллов по шкале Глазго), в 37,8% случаев с судорожным синдромом, расстройствами вентиляционной функции легких с нарушением ритма и частоты дыхания. Классическими проявлениями синдрома повышенного внутричерепного давления были: нарушение сознания, интенсивная головная боль, «мозговая» рвота, феномены гиперестезии и оболочечные симптомы. Нарушение сознания у 42,2% проявлялось глубоким оглушением, с периодическими приступами возбуждения, у 44,4% — сопором, у 13,3% — комой. В большинстве случаев определялась гиперрефлексия с анирефлексией, повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, что в совокупности свидетельствовало о дисфункции подкорковых областей мозга. Исходные пока-

затели по шкале Глазго были сравнимы в группах и соответствовали 1–2 стадии отека вещества головного мозга.

Средний показатель в исследуемой группе был равен $10,9 \pm 1,6$ баллов, в группе сравнения $10,1 \pm 1,3$. К исходу первых суток в группе, где применялся Тивортин, в 1,4 раза уменьшилось количество больных, находившихся в состоянии комы, а средний показатель возрос до $11,1 \pm 1,8$ баллов. К концу 3-х суток средний балл в исследуемой группе был равен $13,4 \pm 0,5$, в группе сравнения — $12,2 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). Клинически это проявлялось более четкой реакцией на болевые раздражители, частичным восстановлением речевого контакта с фиксированием взгляда, выполнением отдельных команд. На 10 день терапии у 20 (86,9%) пациентов основной группы и 14 (63,6%) пациентов из группы ($p < 0,05$) наблюдалась стойкая положительная клиническая динамика с постепенным восстановлением неврологического статуса. Особенно отчетливо прослеживалось положительное влияние Тивортина на динамику восстановления когнитивной сферы и потенцирование эффекта противосудорожных препаратов.

В ходе исследования была также установлена прямая зависимость между снижением SpO_2 и прогрессивным снижением системного АД, выраженностью тахикардии, угнетением ЦНС и дыхания. У пациентов, находившихся в состоянии комы, 1–2 показатели сатурации не превышали $82\% \pm 6\%$ при FiO_2 — 0,4–0,6, что в ряде случаев потребовало дополнительной респираторной поддержки с использованием ИВЛ. Отмечено, что в основной группе проведение комплексной инфузионной терапии способствовало улучшению кислородного гомеостаза, за исключением пациентов с неуправляемой гипотонией и неэффективной сердечной деятельностью вследствие повреждения подкорковых структур головного мозга. На фоне применения Тивортина прирост показателей SpO_2 был динамически более стабильным в первые сутки и равнялся 8–15%. У пациентов группы сравнения увеличение данного показателя достигло 5–10%. На 3–10 сутки наблюдения существенной разницы по исследуемым показателям не отмечено.

При изучении показателей гемостаза было установлено, что у всех пациентов при поступлении имелась склонность к гиперкоагуляции. Среднее время свертываемости крови по Ли-Уайту в основной группе было равно 3 мин. 55 сек. \pm 1 мин. 31 сек., а в контрольной — 3 мин. 42 сек. \pm 1 мин. 45 сек. Введение Тивортина в составе комплексной терапии позволило привести к норме данный показатель в большинстве случаев на 2–3 сутки. В группе сравнения время свертываемости крови по Ли-Уайту на всех этапах исследования в среднем было больше на 15–20%, чем в первой. Изменение числа тромбоцитов не наблюдалось.

У всех пациентов с тяжелым течением МЭ наряду с патологической неврологической симптоматикой регистрировались множественные органные дисфункции с переходом в недостаточность. Средний балл по шкале SOFA в первой группе был равен $12,3 \pm 1,4$ балла, группе сравнения — $12,5 \pm 1,2$ балла. При оценке влияния Тивортина на явления полиорганной недостаточности было установлено, что применение препарата приводило к более быстрой и стойкой стабилизации гемодинамики, соответственно уменьшалась или полностью исключалась необходимость инотропной поддержки.

Функциональная почечная недостаточность у пациентов с МЭ характеризовалась транзиторной олигурией и увеличением содержания продуктов азотистого обмена в плазме. В основной группе уровень креатинина был равен $139,4 \pm 15,6$ мкмоль/л, в группе сравнения — $128,1 \pm 14,8$ мкмоль/л. В дальнейшем его содержание плавно снижалось и к исходу 2-3 суток нормализовалось у пациентов основной группы ($71,5 \pm 4,9$ мкмоль/л). В группе сравнения снижение креатинина происходило медленнее, и к исходу 3 суток он был равен $100,2 \pm 5,1$ мкмоль/л группе ($p < 0,05$). Влияние Тивортина на показатели пигментного обмена не отмечено.

На основании полученных данных, можно сделать вывод о том, что применение Тивортина в терапии МЭ позволяет комплексно воздействовать на основные звенья патогенеза НИ, что прогностически уменьшает вероятность развития летального исхода.

Терапевтическая эффективность проявляется в положительном влиянии препарата на уровень сознания, регресс патологической неврологической симптоматики, восстановление когнитивной сферы, стабилизацию общего состояния и проявления полиорганной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жидков Ю.Б., Колотилев Л.В. Инфузионно-трансфузионная терапия при инфекционных болезнях у детей и взрослых. М.: МЕДпресс-информ, 2005: 302 с.
2. *Компендиум 2008 — лекарственные препараты* / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторов МОРИОН, Киев, 2008: 2270 с.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., МедиаСфера, 2003: 312 с.

4. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. М.: Медицина, 2003: 320 с.
5. Цензерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы. СПб.: Узд. ЄЛБИ-СПб., 2005: 48 с.
6. Черний В.И., Ельський В.Н., Городник Г.А., Колесников А.Н. Острая церебральная недостаточность. Донецк: ООО «Промінь», 2007: 514 с.
7. Шанин В.Ю. Патопфизиология критических состояний. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003: 436 с.
8. Шевченко Ю.Л., Шабалин В.Н., Зарвчацкий М.Ф., Селиванов Е.А. Руководство по общей и клинической трансфизиологии. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2003: 608 с.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ТІВОРТИНУ В ПАТОГЕНЕТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТІВ ВІРУСНОЇ ТА БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Панасюк О.Л., Матяш В.І., Токунова Т.Л., Березіна Л.В., Борщев С.П., Хмельнов Д.В., Мостова О.П., Говорова Д.В.

Резюме. Представлено досвід застосування препарату Тівортін у комплексному лікуванні ускладнених форм менингоенцефалітів. Висновки про патогенетичне обґрунтування застосування та клінічну ефективність здійснені на підґрунті порівнювального аналізу терапії у двох групах пацієнтів (45 чоловік). Оцінено вплив Тівортіну на регрес неврологічної симптоматики та корекцію головних показників поліорганної недостатності.

Ключові слова: нейроінфекція, менингоенцефаліт, Тівортін, поліорганна недостатність.

EXPERIENCE OF USING TIVORTIN IN PATHOGENETIC THERAPY OF COMPLICATED MENINGOENCEPHALITIS VIRUS AND BACTERIAL ETIOLOGY

Panasjuk O.L., Matyash V.I., Tokunova T.L., Berezina L.V., Borshchev S.P., Khmelnov D.V., Mostova O.P., Govorova D.V.

Summary. An experience of using Tivortin for complex treatment of complicated forms of meningoencephalitis is shown. Conclusions regarding pathogenic reasonability and clinical efficacy are made based on comparative analysis of therapy of two groups of patients (in total 45 persons). It was assessed an impact of Tivortin on regress of neurological symptoms and correction of main indices of polyorganic insufficiency.

Keywords: neuroinfection, meningoencephalitis, Tivortin, polyorganic insufficiency.

Адреса для листування:

Панасюк Олена Леонідівна

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»

м. Київ, 01015, вул. Лаврська, 11

Тел. (044) 280-17-62

Тел. моб. (050) 154-87-51

E-mail: newhelen@mail.ru