

Е. А. Иоанниди, О. А. Чернявская, В. Г. Божко

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА

УДК 616.929

Проведено клиническое исследование эффективности противовирусной терапии пациентов с лихорадкой Западного Нила индуктором интерферона – циклофероном. Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности и безопасности схемы терапии лихорадки Западного Нила (ЛЗН), включающей в качестве этиотропного препарата циклоферон, и позволяют рекомендовать ее для лечения этого заболевания.

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила, циклоферон, клинические синдромы.

Е. А. Ioannidi, O. A. Chernyavskaya, V. G. Bozhko

CLINICAL EXPERIENCE OF WEST NILE FEVER TREATMENT WITH CYCLOFERON

A clinical trial of the effectiveness of West Nile fever (WNF) antiviral therapy with interferon inducer – cycloferon – was performed. The obtained results demonstrate clinical efficacy and safety of the WNF therapy algorithm using cycloferon as an etiotropic drug. Thus it can be recommended for the treatment of this disease.

Key words: West Nile fever, cycloferon, clinical symptoms and syndromes.

Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) – острая зоонозная природно-очаговая арбовирусная инфекция с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется острым началом, выраженным лихорадочно-интоксикационным синдромом и поражением центральной нервной системы (ЦНС) (код по МКБ-10 A92.3.) [2].

На территории Волгоградской области ЛЗН впервые зарегистрирована в 1999 г. В этом же году, а также в 2010 и в 2012 гг. выявлено наибольшее количество случаев заболевания (380, 413 и 210 соответственно), которое протекало в нескольких клинических формах: гриппоподобной (лихорадочной), менингеальной, менингоэнцефалитической [1, 3, 4, 5]. В настоящее время нет эффективных средств противовирусной терапии ЛЗН. Известно, что интерфероны обладают противовирусной активностью, подавляя трансляцию РНК вируса в клетках хозяина. Циклоферон – низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, относящийся к классу акридонов, стимулирует продукцию α -типа интерферона макрофагами, В-лимфоцитами, нейтрофилами [6]. С 1999 г. нами накоплен определенный опыт применения этого препарата для лечения ЛЗН. Меняющийся характер клинического течения заболевания на территории нашего региона, необходимость изучения влияния на него используемой нами схемы терапии, включающей циклоферон, обусловили потребность в настоящем исследовании.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить эффективность лечения ЛЗН индуктором эндогенного интерферона циклофероном.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились две группы пациентов с ЛЗН, находившихся на стационарном лечении в 2012 г. на базе ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая инфекционная больница №1 Волгограда» (главный врач Е. В. Демина). Первая группа – 69 пациентов, схема лечения которых включала циклоферон, вторая – 28 больных, получавших аналогичное лечение, но без циклоферона. В качестве критериев эффективности оценивали длительность основных клинических синдромов, частоту развития осложнений. Диагноз у всех больных был подтвержден обнаружением в крови антител класса IgM к вирусу ЛЗН методом ИФА. Серологическое исследование выполнялось в среднем на 6-й ($6,36 \pm 0,28$) день болезни, при этом у большинства, а именно у 62 (89,86 %), выявлялись высокие титры IgM (в том числе 1 : 800 – у 2 больных, 1 : 1600 – у 13, 1 : 3200 – у 21, 1 : 6400 – у 25, 1 : 12800 – у 1). У некоторых пациентов при поступлении были ниже (от 1 : 100 до 1 : 400), в связи с чем у них было выполнено 2-е исследование [в среднем на 11-й день болезни ($11,75 \pm 0,6$)].

Возрастной состав группы оказался неоднородным: от 18 до 86 лет, средний возраст составил $52,96 \pm 2,2$. Мужчин было 41 человек (59,4 %), женщин – 28 (40,6 %). Циклоферон назначали парентерально (в/м) по схеме: 2 мл 12,5%-го раствора на 1-, 2-, 4-, 6-, 8-й день пребывания в стационаре. Всем пациентам в опытной и контрольной группах проводилось патогенетическое лечение, включавшее дезинтоксикационную терапию. Парентеральные инфузии проводились 59 больным (85,51 %), средняя длительность данного вида лечения составила

5 суток. Кроме этого, все пациенты получали антиоксиданты, витамины. Глюкокортикостероиды (дексаметазон) назначались кратковременно (1–3 дня) 51 пациенту (73,91 %). Антибиотики (по поводу сопутствующих заболеваний) получали 43 пациента (56,52 %), использовались препараты: цефтриаксон, ципрофлоксацин, азитромицин, ампициллин. Сопутствующая патология была отмечена у 35 больных в опытной группе (50,7 %) и у 15 пациентов в контрольной группе (53,6 %), а именно: внебольничные пневмонии, трахеобронхит, хронический бронхит,

инфекция мочевыводящих путей, хронический колит, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, деформирующий остеоартроз, сахарный диабет, постхолецистэктомический синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, опоясывающий герпес, хронический панкреатит, жировая дистрофия печени, ожирение. Контрольная группа с подтвержденным диагнозом ЛЗН была сопоставима по возрасту и полу, формам заболевания, степени тяжести. Более подробно характеристика групп наблюдения представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика групп наблюдения

Признак	Результаты	
	1-я группа (n = 69)	2-я группа (n = 28)
Средний возраст	52,96 ± 2,2	52,68 ± 2,96
Пол:		
мужской	41 (59,4 %)	16 (57,14 %)
женский	28 (40,6 %)	12 (42,86 %)
Социальный статус:		
студенты и учащиеся	2 (2,9 %)	1 (3,57 %)
работающие	35 (50,72 %)	15 (53,57 %)
неработающие (пенсионеры, инвалиды и др.)	32 (46,38 %)	12 (42,86 %)
Длительность стационарного лечения (койко-дни)	9,55 ± 0,48	11,32 ± 0,71*
Формы ЛЗН:		
лихорадочная (гриппоподобная)	58 (84,05 %)	24 (85,72 %)
менингеальная	5 (7,25 %)	2 (7,14 %)
менингоэнцефалитическая	6 (8,7 %)	2 (7,14 %)
Течение заболевания:		
легкое	1 (1,45 %)	1 (3,57 %)
среднетяжелое	56 (81,16 %)	23 (82,14 %)
тяжелое	12 (17,39 %)	4 (14,29 %)
Наличие сопутствующей патологии	43 (62,32 %)	17 (60,71 %)

* Достоверное различие при $p < 0,05$.

В процессе наблюдения у всех пациентов обеих групп ежедневно оценивалась клиническая симптоматика, дважды исследовались показатели общего анализа крови (1-е – при поступлении, 2-е перед выпиской), у больных с нейроинвазивными формами дважды исследовалась спинномозговая жидкость методом микроскопии (1-й раз – при поступлении, затем в зависимости от динамики клинической симптоматики [в среднем на 10-й день болезни и 4-й день стационарного лечения]). Критериями оценки эффективности терапии была длительность основных клинических синдромов и степень изменения лабораторных показателей (гемограммы, спинномозговой жидкости).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы «Microsoft Excel». Для характеристики центральной тенденции распределения результатов использовали среднее арифметическое значение, для характеристики колебания результатов вычисляли среднее квадратическое отклонение, для оценки возможности распространения результатов эмпирической выборки на генеральную совокупность вычисляли ошибку среднего

арифметического значения, достоверность различий в группах наблюдения оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Заболевание у всех пациентов обеих групп начиналось остро с появления лихорадки. В первой группе типы лихорадок по высоте были следующими: субфебрильная – у 5 пациентов (7,25 %), умеренная (до 38,9 °С) – у 34 (49,28 %), высокая (39 °С и выше) – у 30 (43,48 %); во второй – 3,57, 53,57, 42,86 % соответственно (гиперпиретическая температура не наблюдалась ни в одной из групп).

В клинической картине преобладали проявления астеновегетативного и диспепсического синдромов. Примечательно наличие сыпи более чем у 30 % пациентов. Это явилось особенностью вспышки ЛЗН 2012 г., в то время, как в предшествующие годы частота встречаемости данного симптома не превышала 5 %. По виду элементов сыпь была пятнисто-папулезной или мелкопятнистой. Так, например,

в первой группе из 23 человек, имевших экзантему, мелкопятнистый ее характер отмечен у 7 (30,43 %), пятнисто-папулезный – у 16 чело-

век (69,57 %). Клиническая симптоматика заболевания до поступления в стационар представлена в табл. 2.

Таблица 2

Клинические симптомы заболевания на догоспитальном этапе

Признак	Частота встречаемости признака			
	1-я группа (n = 69)		2-я группа (n = 28)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Наличие лихорадки	69	100	28	100
Слабость	64	92,75	26	92,86
Головная боль	46	72,46	20	71,43
Недомогание	50	66,67	18	64,29
Боль в глазных яблоках	19	27,54	6	21,43
Сыпь	23	33,33	9	32,14
Миалгии	9	13,04	4	14,29
Артралгии	7	10,15	3	10,71
Озноб	7	10,15	3	10,71
Головокружение	7	10,15	4	14,29
Нарушение сознания	5	7,25	2	7,14
Менингеальный синдром	11	15,94	4	14,29
Тошнота	16	23,19	5	17,86
Рвота	6	8,7	2	7,14
Боли в животе	1	1,45	0	0
Снижение аппетита	16	23,9	7	25
Диарея	3	4,35	1	3,57
Боли, першение в горле	4	5,8	1	3,57
Кашель	5	7,25	2	7,14
Насморк	2	2,29	1	3,57
Сонливость	1	1,45	0	0
Инъецированность склер	1	1,45	0	0
Лимфаденит	6	8,7	3	10,71
Отеки	1	1,45	0	0

Сравнительная характеристика течения заболевания в стационаре на фоне терапии, вклю-

чавшей циклоферон, и на фоне стандартного патогенетического лечения представлена в табл. 3.

Таблица 3

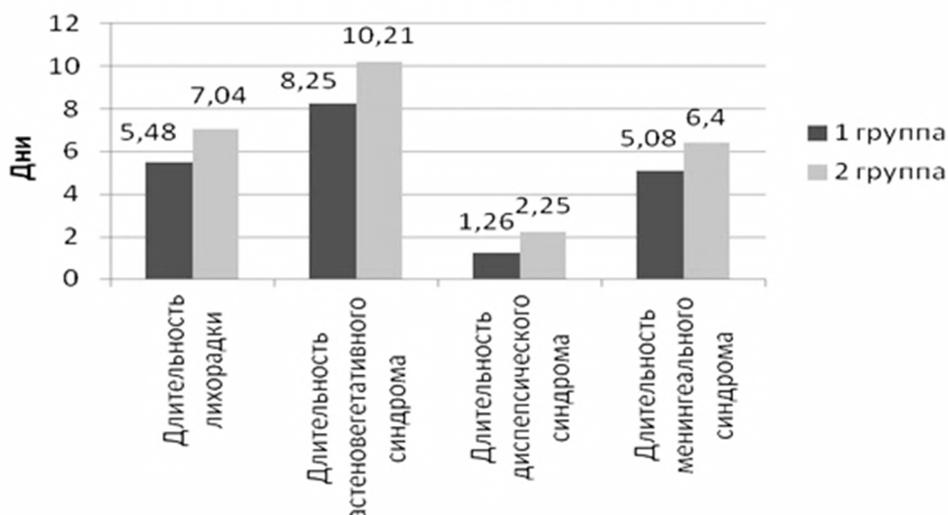
Сравнительная характеристика основных проявлений ЛЗН в период стационарного лечения

Признак	Длительность (дни)	
	1-я группа (n = 69)	2-я группа (n = 28)
Длительность лихорадки:	5,48 ± 0,22	7,04 ± 0,45*
в т. ч. высокой лихорадки	1,68 ± 0,1	2,18 ± 0,22*
слабости	8,25 ± 0,51	10,21 ± 0,69*
головной боли	4,85 ± 0,46	6,17 ± 0,63
артралгии	1,89 ± 0,3	2,14 ± 0,44
миалгии	1,7 ± 0,29	1,89 ± 0,55
сохранения сыпи	3,71 ± 0,4	4,31 ± 0,64
нарушения сознания	2 ± 0,35	2,75 ± 0,54
диспепсического синдрома (тошнота, снижение аппетита)	1,26 ± 0,01	2,25 ± 0,24*
менингеального синдрома	5,08 ± 0,4	6,4 ± 0,32*

* Достоверные различия при $p < 0,05$.

Из таблицы мы видим, что средняя длительность многих симптомов достоверно отличалась от показателей в контрольной группе. Например, период лихорадки в первой группе был на 1,56 дня короче. Менее продолжитель-

ными оказались астеновегетативный синдром (слабость – на 1,96, головная боль – на 1,32 дня), диспепсический (тошнота, снижение аппетита – на 1 день) и менингеальный (на 1,32 дня). Более наглядно это отражено на рисунке.



Длительность основных проявлений ЛЗН в период стационарного лечения

У всех пациентов в процессе лечения исследовались лабораторные показатели, в частности

общий анализ крови (до начала лечения и после). Полученные результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Показатели гемограммы (общий анализ крови)

Показатель	Среднее значение	
	1-я группа (n = 69)	2-я группа (n = 28)
<i>Общий анализ крови до начала лечения</i>		
Гемоглобин	141,84 ± 2,34	140,75 ± 2,92
Эритроциты	4,62 ± 0,1	4,7 ± 0,09
Цветной показатель	0,93 ± 0,01	0,93 ± 0,01
Тромбоциты	239,07 ± 6,73	247,09 ± 11,56
Лейкоциты	6,21 ± 0,11	6,17 ± 0,53
Эозинофилы	0,67 ± 0,11	0,63 ± 0,13
Юные	0	0
Палочкоядерные	3,0 ± 0,3	2,93 ± 0,49
Сегментоядерные	63,83 ± 1,68	66,14 ± 2,25
Лимфоциты	27,58 ± 1,7	25,96 ± 2,24
Моноциты	4,97 ± 0,4	4,36 ± 0,36
СОЭ	10,7 ± 0,9	10,64 ± 1,4
<i>Общий анализ крови после лечения</i>		
Гемоглобин	140,4 ± 1,7	141,08 ± 2,59
Эритроциты	4,51 ± 0,01	4,54 ± 0,04
Цветной показатель	0,93 ± 0,01	0,93 ± 0,01
Тромбоциты	270,33 ± 13,26	230,25 ± 14,37
Лейкоциты	6,83 ± 0,3	6,74 ± 0,28
Эозинофилы	1,12 ± 0,14	1,07 ± 0,11
Юные	0	0
Палочкоядерные	2,2 ± 0,2	2,19 ± 0,31
Сегментоядерные	63,25 ± 1,27	62,62 ± 2,26
Лимфоциты	27,69 ± 1,3	29,42 ± 2,14
Моноциты	6,71 ± 1,4	4,58 ± 0,41
СОЭ	10,06 ± 0,9	9,67 ± 1,07

Анализ показателей титров антител IgM в опытной и контрольной группах не выявил достоверных отличий. Вместе с тем у пациентов с нейроинвазивными вариантами течения ЛЗН на фоне лечения циклофероном были

отмечены более высокие титры нарастания IgM в динамике на 11 день болезни. Однако небольшое количество больных с поражением ЦНС в группах сравнения не позволило выявить достоверных отличий и требует проведения

дальнейших исследований. Сравнение показателей гемограммы не выявило достоверных отличий в основной и контрольной группах.

У больных с нейроинвазивными формами исследовались показатели спинномозговой жидкости (табл. 5).

Таблица 5

Показатели спинномозговой жидкости у больных с нейроинвазивными формами

Показатель	Среднее значение	
	1-я группа (n = 11)	2-я группа (n = 4)
<i>1-е исследование (при поступлении)</i>		
Цитоз (клеток в мкл)	127,64 ± 14,87	135,25 ± 27,25
Нейтрофилы, %	62,91 ± 3,3	74,75 ± 0,86
Лимфоциты, %	37,09 ± 3,28	25,25 ± 0,86
Белок, г/л	0,94 ± 0,1	0,74 ± 0,05
Глюкоза, г/л	3,18 ± 0,1	2,4 ± 0,05
<i>2-е исследование (в среднем на 10-й день болезни и 4-й день стационарного лечения)</i>		
Цитоз (клеток в мкл)	15,2 ± 1,7	16,33 ± 3,56
Нейтрофилы, %	24 ± 4,64	20,5 ± 2,27
Лимфоциты, %	75 ± 3,1	79,33 ± 2,75
Белок, г/л	0,76 ± 0,05	0,49 ± 0,03
Глюкоза, г/л	5,13 ± 0,4	6,35 ± 0,98

Как видно из таблицы, у пациентов с нейроинвазивными формами отмечался невысокий цитоз, в начале заболевания с преобладанием нейтрофилов, в последующем – лимфоцитов, отмечалось небольшое повышение белка, что характерно для серозных менингитов. К сожалению, сравнительная характеристика показателей спинномозговой жидкости на фоне лечения циклофероном и без него не представляется возможной ввиду малочисленности подгрупп пациентов с нейроинвазивными формами.

Наиболее частыми осложнениями в обеих группах были отек-набухание головного мозга (у пациентов с нейроинвазивными формами заболевания) и нефропатия (у пациентов с лихорадочной формой). Всего в первой группе осложнения имели место у 18 больных (26,09 %), во второй – у 9 (32,14 %), т. е. разница составила 6 %. Частота развития отека-набухания головного мозга была примерно одинаковой (15,94 и 14,29 %), а нефропатия на фоне лечения циклофероном отмечалась реже, чем без него (10,15 и 17,86 % соответственно).

Каких-либо побочных эффектов терапии в ходе наблюдения в обеих группах не отмечено. Все пациенты выписаны с выздоровлением, либо с улучшением состояния. Летальных исходов среди них не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинической картине ЛЗН на территории Волгоградской области в 2012 г. преобладали такие синдромы, как лихорадочный, астеновегетативный, диспепсический, у некоторых больных (в 10 % случаев) наблюдался менингеальный синдром. Невысокий процент нейроинвазивных форм, регистрируемый в нашем регионе в последние годы, очевидно, свидетельствует о смене генотипа вируса ЛЗН, что представляет

определенный интерес для дальнейшего исследования.

В группе пациентов с ЛЗН, пролеченных циклофероном, средняя длительность основных синдромов: лихорадочного, астеновегетативного, диспепсического и менингеального была достоверно меньше, чем в контрольной группе (на 1–1,9 дня), осложнения встречались реже (на 6 %), сроки стационарного лечения сокращались (на 1,8 дня).

Лечение циклофероном не влияло на показатели гемограммы, что подтверждается отсутствием достоверных различий в основной и контрольной группах. Побочных эффектов у пациентов, получавших циклоферон, не отмечено.

Полученные данные свидетельствуют о клинической эффективности и безопасности схемы терапии ЛЗН, включающей в качестве этиотропного препарата циклоферон, и позволяют рекомендовать ее для лечения этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболеваемость лихорадкой Западного Нила в мире и РФ. – Режим доступа: <http://www.vnipchi.gospotrebnadzor.ru/directions/centre/lixoradka/>
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Мананков В. В., Алексеев В. В., Смелянский В. П., и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 4. – С. 45–49
4. Путинцева Е. В., Антонов В. А., Смелянский В. П., и др. // Сб. матер. X съезда ВНПОЭМП. – М., 2012. – 185 с.
5. Смелянский В. П., Алексеев В. В., Липницкий А. В., и др. // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9. – № 4. – С. 75–78
6. Циклоферон – от эксперимента в клинику. Применение лекарственных форм циклоферона. – СПб., 2002.