

Н. А. Кивисепп¹,
кандидат медицинских наук

И. Л. Миронов²,
кандидат медицинских наук

Н. П. Гуленкова¹,
кандидат медицинских наук

Е. А. Стенько³,
кандидат медицинских наук

Ю. А. Васильева¹

Phan Trong Lan⁴,
M.D, Ph.D

¹СПбГМА им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

²Челябинская государственная медицинская академия

³Государственная клиническая больница № 8, Челябинск

⁴Ministry of Health, General Department of Preventive Medicine, Vietnam, Hanoi

Применение препарата Ферровир в комплексной терапии клещевого энцефалита

Клещевой энцефалит (КЭ) является природно-очаговой вирусной инфекционной болезнью с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя [1–3]. Природные очаги клещевых инфекций распространены в умеренной климатической зоне Евразии, но ограничены ареалом распространения иксодовых клещей, причем в России находится большая часть мирового ареала и КЭ, и боррелиоза. В последние годы отмечается значительный рост численности клещей не только в природных лесах, но и в антропогенных очагах — садоводствах, парках и городских скверах. Растет и инфицированность клещей (от 20 до 60%), причем разными возбудителями: вирусом КЭ, боррелиями, риккетсиями, эрлихиями и бабезиями. Микст-инфицированность клещей выросла до 15–30%. Наибольшее число случаев приходится на Сибирь, Урал, Волго-Вятский регион, а в Европейской части России — на Костромскую и Ярославскую области, Республику Карелия и Ленинградскую область [3, 4].

Ареал вируса КЭ совпадает с ареалом переносчиков инфекции — иксодовых клещей (*Ixodes persulcatus*, *Ixodes ricinus*). Резервуаром вируса КЭ являются иксодовые клещи и грызуны. Прокормителями клещей являются крупные и мелкие млекопитающие, птицы. Клещи заражают человека во время их присасывания или раздавливания, происходит инфицирование человека алиментарным путем при употреблении в пищу сырого молока коз. Недавно было доказано, что передача КЭ возможна через переливание крови, при пересадке органов и стволовых клеток, через грудное молоко, трансплацентарно, а также при работе с инфицированным материалом в лабораториях.

Заражение КЭ в Ленинградской области происходит с конца марта по октябрь, с весенне-летним пиком в мае–июле во время наибольшей активности перезимовавших клещей (рис. 1).

Особенностями современного течения КЭ является: рост инаппарантных форм, преобладание лихорадочных форм над менингеальными, удлинение пе-

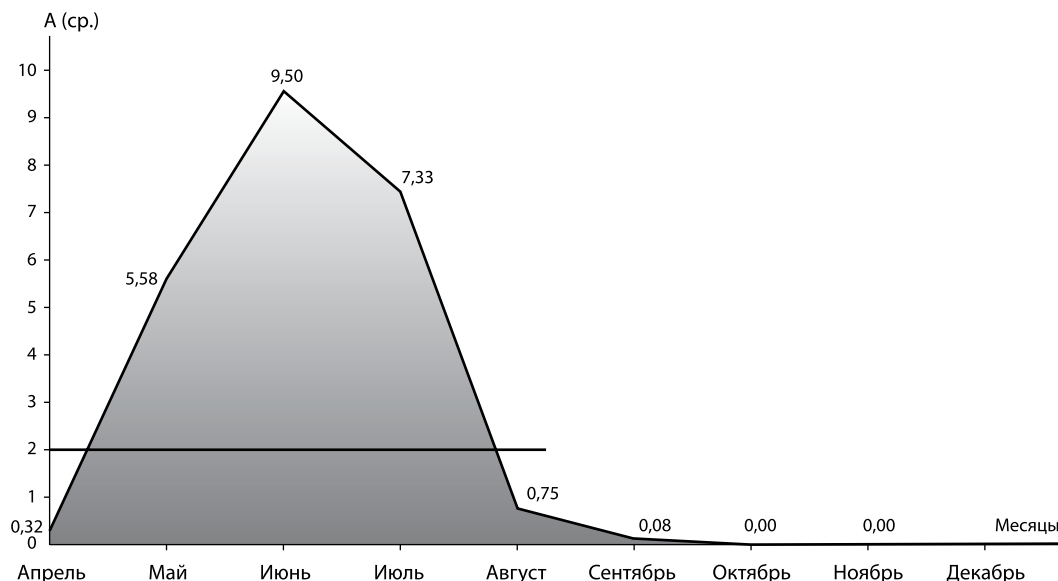


Рис. 1. Внутригодовая динамика заболеваемости клещевым энцефалитом

риода лихорадки, более тяжелый воспалительный процесс в оболочках мозга с длительной санацией ликвора. Высокий уровень заболеваемости на протяжении многих лет, его постоянный рост в отдельных районах, тяжелое течение рассматриваемой нейроинфекции с последующей инвалидизацией больного или летальным исходом требуют дальнейшего изучения особенностей КЭ на каждой конкретной территории, поиска наиболее эффективных лечебных мероприятий.

В нашей стране профилактика и лечение КЭ в течение многих лет проводится с использованием противоклещевого иммуноглобулина, содержащего специфические антитела к вирусу КЭ. Однако в последнее время многие авторы говорят о нескольких серьезных недостатках такого подхода к лечению и профилактике КЭ: во-первых, существует риск инфицирования другими гемоконтактными инфекциями, так как иммуноглобулин получают из крови доноров, во-вторых, препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, кроме того доказано, что введение высоких доз подавляет собственный гуморальный ответ. Обязательная комплексная терапия должна включать базисную, этиотропную, патогенетическую и симптоматическую. Например, стандарты лечения КЭ, разработанные специалистами Петрозаводска и утвержденные Министерством здравоохранения и социального развития Республики Карелия, предлагают следующее [5, 6].

1. Режим в остром периоде постельный до исчезновения симптомов интоксикации или до 5–7-го дня нормальной температуры. Важно обеспечить правильное положение больного: пораженным конечностям придается функциональное положение, обеспечивающее профилактику контрактур. Диета от 1 до 15 дней в зависимости от степени тяжести формы КЭ и сопутствующей патологии.

2. Этиотропная терапия.

- Человеческий сывороточный иммуноглобулин против вируса КЭ внутримышечно в течение первых трех дней. При тяжелых менингеальных и очаговых формах дополнительно показано введение противэнцефалитной иммунной плазмы в течение трех дней.

- Внутримышечное введение рибонуклеазы в течение первых 5–7 дней. При менингеальных формах — рекомбинантный α_2 -интерферон.

- Ферровир в виде раствора 15 мг/мл по 5 мл в/м 2 раза в сут в течение 5 дней.

3. Патогенетическая терапия.

- Введение дегидратирующих, десенсибилизирующих, ноотропных, вазоактивных препаратов, витаминов А, Е, В.

- Ингибиторы протеаз (Контрикал, Гордокс, Трасилол и др.) внутривенно капельно на физиологическом растворе, взрослым 20000 ЕД Контрикала 3–4 р/сут.

- При очень тяжелых формах — глюкокортикостероидные препараты в течение 3–7 дней (Преднизолон внутривенно в дозе 5–10 мг/кг).

- При гипертермии — НПВС (Парацетамол 10–15 мг/кг до 4–6 р/сут).

- Улучшение микроциркуляции — Трентал по 5 мл в/в, Курантил — по 2–4 мл в/в.

- Метаболические препараты и антиоксиданты (аскорбиновая кислота, витамин Е, цитохром С, Актовегин, Мексидол, Тиоктацид и пр.).

4. В случае присоединения бактериальных осложнений показано применение антибактериальных препаратов.

5. С целью иммунокоррекции показано назначение индукторов эндогенного интерферона, препаратов вилочковой железы, цитомединов и других иммуностимулирующих средств (Деринат в виде раствора 15 мг/мл для в/м введения).

Целесообразно для лечения использовать иммуноглобулины среднего титра по традиционной схеме ежедневно в течение 3–4 дней.

Рибонуклеаза (РНК-аза) осуществляет ферментативное разрушение вирусной РНК, но, как и специфический иммуноглобулин, действует только на вирус, циркулирующий вне клеток. Использование РНК-азы в остром периоде КЭ позволяет предотвратить развитие второй волны лихорадочного периода, в отличие от лечения противэнцефалитным γ -глобулином (Иерусалимский А. Л., Глухов Б. М., 1969), а также предупредить хроническое течение болезни.

Вирус КЭ, как и большинство вирусных инфекций, сам способен вызывать иммунодефицит, поражая иммунокомпетентные клетки. Так, в первые дни инфекции вирус КЭ размножается в лейкоцитах периферической крови, а позже поражает вилочковую железу, селезенку, лимфатические узлы, что вызывает вторичный иммунодефицит. Поэтому обосновано использование иммунозаместительной и иммунокорректирующей терапии.

Иммунозаместительная терапия. С этой целью показано использование гомологичного иммуноглобулина для внутривенного введения (Октагам, Сандоглобулин, Пентаглобин, Хумаглобин) с высоким содержанием *IgG* (являющегося «строительным материалом» для антител против вируса КЭ), который нейтрализует токсины, активирует комплемент и стимулирует фагоцитоз. Внутривенное введение иммуноглобулина широко используется в США и Европейских странах для лечения вирусных и бактериальных инфекций, в России его использование ограничено высокой стоимостью [7, 8].

Иммунокорректирующая терапия. Иммуномодуляторы оказывают выраженное антивирусное влияние на систему иммунитета. Наибольший эффект следует ожидать от интерферонов и их индукторов, а также от других иммунокорректоров (Деринат и др.).

В настоящее время для лечения КЭ внедрен новый отечественный противовирусный препарат с иммуномодулирующими свойствами — Ферровир

(ЗАО «ФП «Техномедсервис»» Россия). Данный препарат с успехом применяется в ряде клиник России. Он лишен многих недостатков препаратов интерферонов и их индукторов: хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, способствует торможению репликации вирусов, сокращает лихорадочный период в 2 раза, ускоряет купирование инфекционного процесса, смягчает реконвалесцентный период. Отмечена хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов. Стоимость препарата значительно ниже многих других. Ферровир в виде раствора 15 мг/мл можно использовать в качестве комбинированной или монотерапии в дозе 75 мг (1 флакон — 5 мл) 2 раза в сут в/м в течение 5–10 дней.

Целью исследования являлась оценка эффективности Ферровира в комплексном лечении больных лихорадочной и менингеальной формами КЭ.

Материалы и методы

Дизайн исследования — простое слепое нерандомизированное исследование с ретроспективным контролем. Критерии включения: укусы клеща в анамнезе в сроки максимального инкубационного периода, клинический диагноз лихорадочной, менингеальной формы КЭ, отсутствие тяжелой соматической патологии. Критерии исключения: отказ больного от стационарного лечения, беременность, отсутствие «клещевого анамнеза», наличие в месте укуса клеща первичного аффекта. Критерии исключения по ходу исследования: лабораторное подтверждение других инфекционных заболеваний, переносимых клещами (иксодовый клещевой боррелиоз, эрлихиоз); отсутствие лабораторного подтверждения диагноза «клещевой энцефалит».

Под наблюдением находились 148 пациентов от 15 до 72 лет, которые были разделены на две группы. Контрольную группу составили 78 больных КЭ (40 случаев — лихорадочная форма (А), 38 случаев — менингеальная форма (Б)), получавших традиционную терапию специфическим иммуноглобулином. В опытную группу вошли 70 пациентов (43 случая — лихорадочная форма (В), 27 случаев — менингеальная форма (Г)), у которых указанное лечение было модифицировано внутримышечным введением Ферровира в виде раствора 15 мг/мл (по 5 мл 2 раза в сут на протяжении 5 дней).

Обследование включало общесоматический и неврологический осмотры, клинические, биохимические анализы крови и спинномозговой жидкости. Этиологическая верификация диагноза КЭ осуществлялась методом иммуноферментного анализа. Для выявления специфических антител классов иммуноглобулинов *M* и *G* использовали тест системы ЗАО «Вектор-Бест». Количественное определение субпопуляции лимфоцитов проводили с помощью мо-

ноклональных антител по методике иммунофенотипирования лимфоцитов в модификации С. В. Сибиряка (1997) с использованием МкАТ серии ИКО к *CD3*, *CD4*, *CD8*, *CD16*, *CD95*.

Для определения уровней цитокинов в сыворотке крови (ИФН- α и ИФН- γ) были использованы соответствующие тест-системы для иммуноферментного анализа, произведенные ЗАО «Вектор-Бест-Балтика».

Забор материала для иммунологического исследования проводили при поступлении пациента в стационар (2–3-й день болезни) и через 2 нед. Для изучения нормативных показателей иммунограмм и цитокинового профиля сыворотки крови обследованы 35 здоровых доноров. Результаты исследования анализировали путем вычисления средней арифметической (*M*), ошибки средней арифметической (*m*), критерия Стьюдента (*t*), достоверности различий (*p*). Обработку полученных данных проводили в среде электронных таблиц Excel фирмы Microsoft.

Результаты и обсуждение

Как было отмечено выше, мы наблюдали больных с лихорадочной и менингеальной формами КЭ. Как известно, максимальная температура тела является одним из наиболее информативных критериев оценки степени тяжести инфекционного процесса, а ее длительность говорит о продолжительности последнего. Кроме того, при лихорадочной форме КЭ лихорадка и интоксикация являются, по сути, ведущими и единственными синдромами заболевания. В этой связи мы сочли возможным выбрать именно этот параметр в качестве сравнительного.

Продолжительность лихорадочного периода (рис. 2) при легком течении заболевания в подгруппе А составила, в среднем, $5,4 \pm 1,1$ дня, при среднетяжелом — $9,3 \pm 1,1$ дня при среднемаксимальной температуре тела $37,7 \pm 0,2^\circ\text{C}$ и $38,8 \pm 0,2^\circ\text{C}$, соответственно. В то же время, в опытной подгруппе В больных лихорадочной формой КЭ течение инфекционного процесса было однотипным с продолжительностью лихорадки, в среднем, $4,1 \pm 0,5$ дня и средней максимальной температурой $38,4 \pm 0,4^\circ\text{C}$, что статистически достоверно отличается ($p < 0,001$) в пересчете на всю подгруппу А.

При изучении продолжительности и высоты лихорадки у больных с менингеальной формой КЭ установлено, что среднемаксимальные температуры тела сравниваемых подгрупп пациентов статистически сопоставимы. Однако продолжительность лихорадочного периода оказалась достоверно меньше в подгруппе Г ($p < 0,001$).

Таким образом, проведенными клиническими исследованиями установлено, что включение Ферровира в комплексное лечение клещевого энцефалита способствовало более быстрому купированию инфекционного процесса, чем у лиц, получавших традиционную терапию. Проведенный статистический анализ пока-

зал достоверность в различиях между продолжительностью лихорадки в сравниваемых группах больных. Установлена хорошая переносимость препарата у всех больных.

Иммунологические показатели при лихорадочной и менингеальной формах КЭ. Следующим этапом исследования стало изучение популяционного состава лимфоцитов периферической крови. Полученные нами данные свидетельствуют о глубоком дефиците Т-клеточного звена иммунитета у больных КЭ. Так, при лихорадочной форме КЭ показатели CD3+ составили 21,17±1,17 % ($p<0,001$), при менингеальной форме КЭ — 23,38±2,09 % ($p<0,001$). Нормативный показатель рассматриваемого параметра составил 60,03±3,4 %. Кроме того, в острую фазу КЭ у больных имело место снижение содержания CD4+ лимфоцитов. При сравнении с нормой (39,48±1,79 %) при лихорадочной форме этот показатель составил 18,77±1,53 % ($p<0,001$), при менингеальной — 15,37±2,19 % ($p<0,001$).

Субпопуляция Т-клеток CD8+ была представлена следующим образом: при лихорадочной форме — 16,00±0,8 % ($p<0,05$) при менингеальной — 15,43±1,59 % ($p<0,05$) при нормативном значении 22,12±0,7 %. Изучение содержания субпопуляции CD16+ выявило достоверное снижение количества этих клеток в большей степени при менингеальной форме КЭ и составило 11,38±1,25 % (норма — 17,74±1,12 %, $p<0,05$), тогда как при лихорадочной форме эта система защиты пострадала в меньшей степени — 13,48±1,55 % ($p<0,05$).

Кроме того, полученные нами данные свидетельствуют об увеличении экспрессии CD95+ рецептора на мембранах иммуноцитов при лихорадочной форме КЭ (13,02±1,35 %, $p<0,05$).

Важное значение придавалось определению ИФН-α и ИФН-γ, выполняющих контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза. Гиперпродукция ИФН-α наблюдалась как в группе с лихорадочной формой КЭ, где она составила 88,52±5,62 пг/мл ($p<0,001$), так и в группе с менингеальной формой — 68,54±3,4 пг/мл ($p<0,01$), что статистически значимо отличалось от норматива (19,56±2,21 пг/мл). Сывороточный уровень ИФН-γ у больных КЭ в остром периоде также был увеличен. При этом у больных с лихорадочной формой он составил 72,23±2,4 пг/мл, при менингеальной — 40,05±3,4 пг/мл (при нормативе 9,19±1,62 пг/мл).

Далее изучена динамика иммунных показателей в наблюдаемых группах больных на фоне традиционной терапии и при лечении, модифицированном Ферровиром. В частности, установлено, что назначение Ферровира при лихорадочной форме КЭ (рис. 3, а) привело к почти двукратному увеличению доли CD3-позитивных клеток, на 63 % повысилась доля CD4-позитивных клеток. Динамика клеток крови, несущих

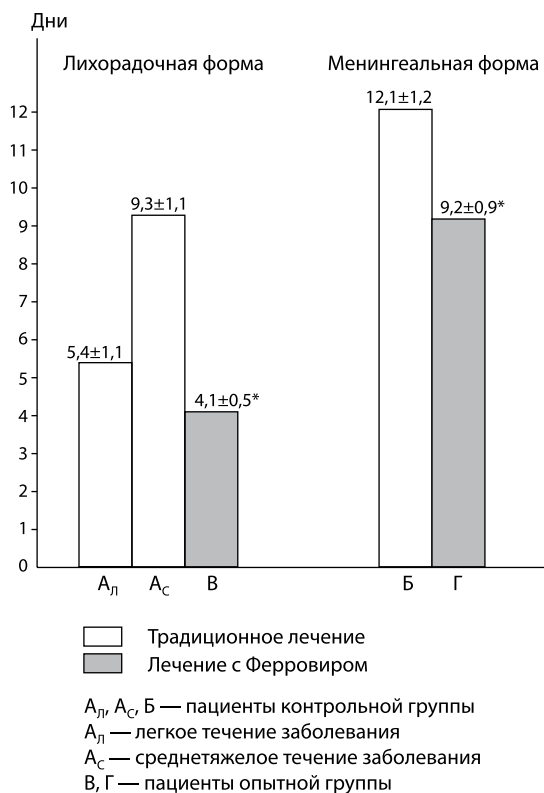


Рис. 2. Продолжительность лихорадочного периода в опытной и контрольной группах (* $p<0,001$)

CD8- и CD16- маркеры, в рассматриваемых группах больных была статистически недостоверной.

В то же время, при менингеальной форме КЭ иммуномодулирующие эффекты Ферровира были выражены еще в большей степени и касались всех популяций клеток (рис. 3, б).

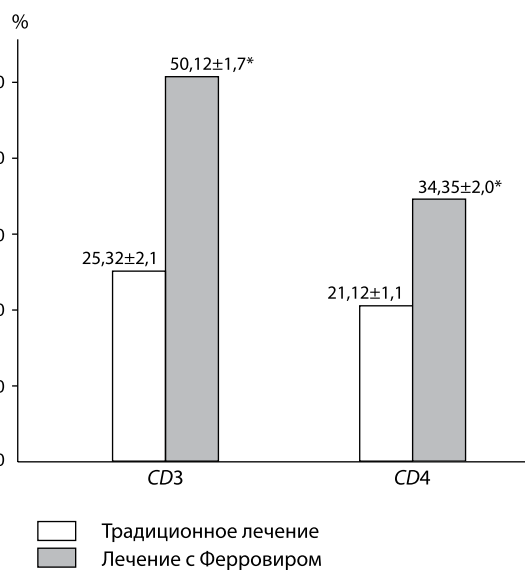


Рис. 3, а. Влияние Ферровира на иммунные показатели (CD3 и CD4) при лихорадочной форме клещевого энцефалита (* $p<0,001$)

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

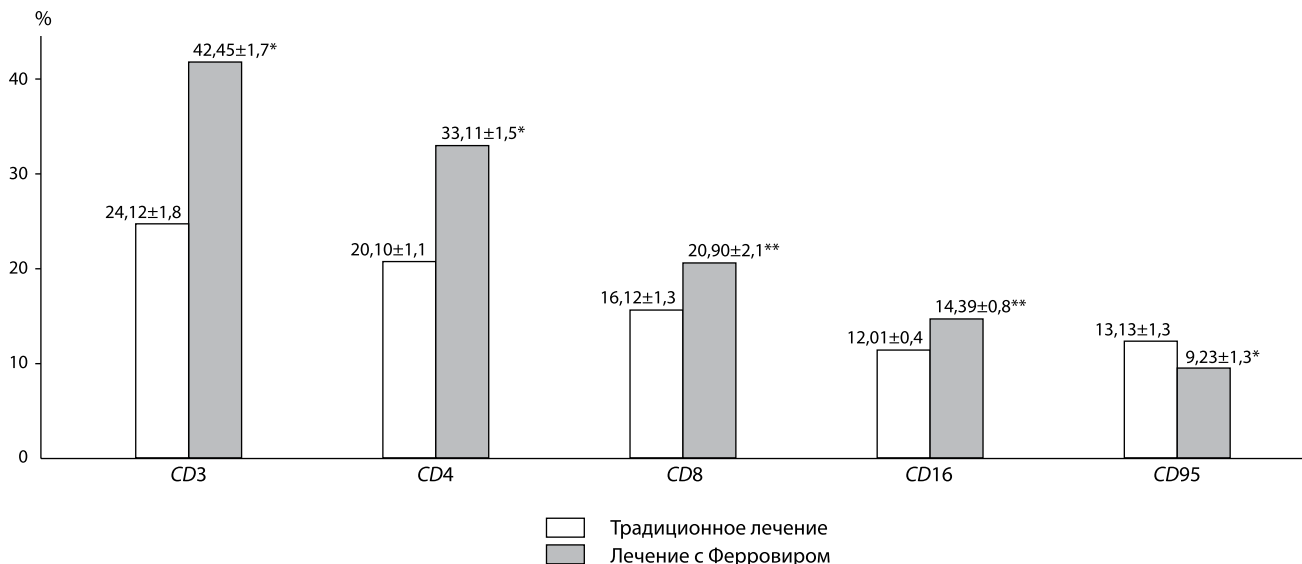


Рис. 3, б. Влияние Ферровира на иммунные показатели (CD3, CD4, CD8, CD16, CD95) при менингеальной форме клещевого энцефалита (* $p < 0,001$; ** $p < 0,01$)

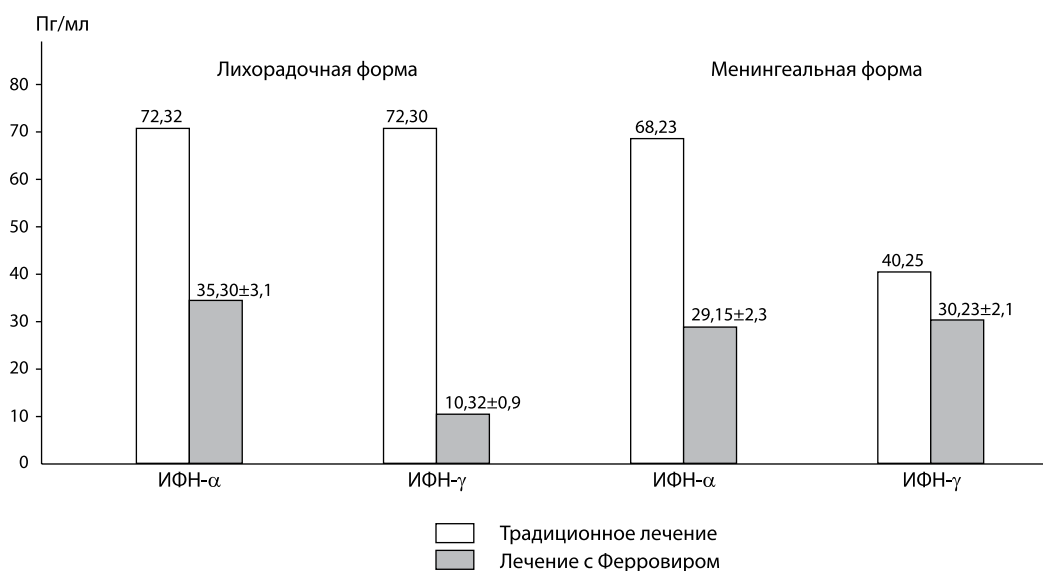


Рис. 4. Влияние Ферровира на иммунные показатели (концентрации ИФН-α и ИФН-γ) при лихорадочной и менингеальной формах клещевого энцефалита на 3-й неделе болезни

В частности, при изучении динамики CD95-позитивных клеток в периферической крови обследованных установлено, что при лихорадочной форме заболевания статистической разницы не выявляется ($11,34 \pm 1,2$ и $12,21 \pm 1,1$ %). В то же время, при менингеальной форме КЭ выявлены различия. Так, при введении Ферровира этот показатель составил $9,23 \pm 1,3$ % ($p < 0,001$), при терапии без такового — $13,13 \pm 1,3$ %. Увеличение содержания CD95-позитивных клеток в периферической крови при лихорадочной форме КЭ позволяет нам полагать, что эта форма КЭ сопровождается вирусиндуцированным апоптозом клеток-мишеней и может рассматриваться как вариант с

адекватным иммунным ответом, в то время как при менингеальной форме, вероятно, гибель инфицированных клеток идет по пути некроза, когда апоптотические механизмы не могут ограничить ни размножения вируса, ни его распространения. В этой связи, увеличение количества CD95-позитивных клеток при менингеальной форме на фоне традиционной терапии может рассматриваться как «запоздалый адекватный иммунный ответ» в ответ на вирус КЭ, в то же время отсутствие таких изменений у больных, получавших Ферровир, вероятнее всего, свидетельствует о резком снижении вирусной нагрузки на более ранних этапах инфекционного процесса.

Для оценки эффекта Ферровира важной оказалась динамика показателей сывороточных интерферонов. В частности, введение Ферровира способствовало повышению средних значений ИФН- α при лихорадочной форме на 41,4 %, при менингеальной — на 26,8 %, ИФН- γ — на 33,4 и 26,3 % соответственно. При детекции уровней упомянутых цитокинов на 3-й неделе болезни установлено (рис. 4), что при лечении КЭ с использованием Ферровира концентрации ИФН- α и ИФН- γ практически приближались к нормативным значениям. При традиционной терапии специфическим иммуноглобулином на этих сроках заболевания гиперпродукция интерферонов сохранялась.

Выводы

Итак, проведенными исследованиями установлено следующее.

Применение Ферровира при КЭ приводит к сокращению продолжительности лихорадочного периода в среднем на 3 дня.

Установлена хорошая переносимость препарата у всех больных.

После курса Ферровира достоверно возрастает число основных иммунорегуляторных клеток и нату-

ральных киллеров, что особенно актуально, так как состояние Т-клеточного звена иммунитета является определяющим в выздоровлении от вирусных инфекций. Кроме того, более выражены иммунорегулирующие эффекты Ферровира при менингеальной форме КЭ, характеризующейся глубоким дефицитом составляющих клеточного звена иммунитета.

Динамика показателей сывороточных интерферонов свидетельствует о выраженном усилении продукции указанных цитокинов у лиц, получавших Ферровир. Резкое снижение концентрации интерферонов на 3-й неделе болезни у этих пациентов, очевидно, обусловлено отсутствием вирусных антигенов, которые могли бы индуцировать их продукцию, и сохранением таковых у лиц, получавших традиционную терапию, где инициируется сохранение повышенного уровня интерферонов.

Полученные предварительные данные, свидетельствующие о позитивном влиянии Ферровира на клиническое течение КЭ и иммунные механизмы защиты организма, позволяют считать целесообразным его использование в комплексной терапии этой нейроинфекции. Препарат Ферровир перспективен и для лечения клещевых микст-инфекций, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Злобин В. И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики // *Вопр. вирусол.* 2005. № 3. С. 32–36.
2. Конькова-Рейдман А. Б. Клинико-иммунологическая и эпидемиологическая характеристика иксодовых клещевых боррелиозов (моно- и микст-инфекция с клещевым энцефалитом) в Южно-Уральском регионе: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2009. С. 21.
3. *Постановление* Главного государственного санитарного врача РФ «Об усилении надзора за клещевым вирусным энцефалитом и мерах по его профилактике» от 22.12.2005 г. № 34.
4. *Постановление* Главного государственного санитарного врача РФ «О дополнительных мерах по профилактике клещевого вирусного энцефалита» от 28.05.2007 г. № 28.
5. Коробков М. Н., Тищенко М. С., Вдовицына Н. Л. Стандарты оказания медицинской помощи больным клещевым энцефалитом и болезнью Лайма, а также пациентам, подвергшимся присасыванию иксодовых клещей // Мин-во здравоохранения и соц. развития Республики Карелия. Петрозаводск, 2007. С. 12.
6. *Приказ № 85* Министерства здравоохранения и социального развития Республики Карелия от 15.03.2007 г. об утверждении стандартов оказания медицинской помощи больным клещевым энцефалитом и болезнью Лайма, а также пациентам, подвергшимся присасыванию иксодовых клещей (г. Петрозаводск).
8. Roggendorf M., Bossart W., Huisman T. et al. Severe tick-borne encephalitis following passive immunization // *Europ. J. Pediat.* 1996. Vol. 155. P. 775–779.
9. *Современные научные и прикладные аспекты клещевого энцефалита*: Тез. докл. Всерос. науч. конф. М., 15–16 ноября 2007 г.
7. *Актуальные проблемы клещевых нейроинфекций*: Материалы Межрегион. науч.-практич. конф. с междунар. участием. Кемерово, 22–23 мая 2008 г.
9. Ершов Ф. И., Малиновская В. В. Иммуномодуляторы в профилактике и терапии вирусных инфекций // *Журн. микробиол.* 1996. № 3. С. 122–125.