

УДК 615.37

ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА СПЕЦИФИЧЕСКИМ ИММУНОГЛОБУЛИНОМ ЧЕЛОВЕКА

Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Воробьева М.С., Саркисян К.А.,
Рукавишников А.В., Бондарев В.П., Шевцов В.А.

ФГБУ «Научный Центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (ФБГУ «НЦЭСМП» Минздрава России),
Москва, e-mail: info@expmed.ru

в статье проведен аналитический обзор отечественных публикаций по изучению профилактической и клинической эффективности иммуноглобулина человека против клещевого энцефалита (КЭ) при укусах вирофорного иксодового клеща. Представлено описание различных клинических форм КЭ. Проведен анализ данных по изучению схем введения, дозировок и сроков введения препарата для достижения наиболее высоких показателей эффективности при экстренной профилактике и лечении КЭ. Показана необходимость выпуска иммуноглобулина с максимально высокой концентрацией специфических антител.

Ключевые слова: клещевой энцефалит (КЭ), иммуноглобулин класса G из донорской крови человека, вакцинация доноров, концентрация и очистка препарата, клинические формы КЭ: лихорадочная, менингеальная и очаговые, поражения ЦНС, клинические исследования

EVALUATION OF EXTRA PROPHYLAXY AND TREATMENT OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS BY HUMAN SPECIFIC IMMUNOGLOBULIN

Olefir U.V., Merkulov V.A., Vorobieva M.S., Sarkisyan K.A.,
Rukavishnikov A.V., Bondarev V.P., Shevcov V.A.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Product»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: info@expmed.ru

The article analytical review of national publications on studying prophylactic and clinical efficacy of human immunoglobulin against tick-borne encephalitis (TBE). The analysis present different clinical forms of TBE, data on schemes of administration, dosages and time limits of drug administration to achieve the highest performance indicators in the emergency prophylaxis and treatment of TBE. The analysis shows necessity of the production of immunoglobulin with the highest concentration of specific antibodies.

Keywords: tick-borne encephalitis (TBE), specific immunoglobulin class G from human donor blood, donor vaccination, concentration and purification of the drug, clinical forms of TBE: feverish, meningeal and focal CNS, clinical trials

Клещевой энцефалит (КЭ) – природно-очаговая вирусная инфекция, передающаяся через укус иксодовых клещей.

В России вирус КЭ распространен от Дальнего Востока до северо-запада европейской части страны. Переносчиками и резервуаром вируса КЭ в природе являются, в основном, два вида иксодовых клещей – *Ixodes persulcatus* и *Ixodes ricinus*.

Большая часть заражений приводит к возникновению у людей инapparантной инфекции. Развившееся клиническое заболевание охватывает большой диапазон клинических форм: от легких, лихорадочных до тяжелых, очаговых с пожизненными остаточными поражениями центральной нервной системы (ЦНС) или летальным исходом. В последние годы заболеваемость КЭ выявляется на территориях, где ранее КЭ не регистрировался. Характерной особенностью КЭ в современных условиях является увеличение заболеваемости среди жителей городов,

расположенных на территориях природных очагов инфекции [2, 8, 14, 25].

Наиболее эффективный путь борьбы с этой инфекцией – массовая профилактическая вакцинация населения вакцинами против КЭ [14, 16].

Для экстренной серопрфилактики и лечения КЭ используют препарат «Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита», который применяют только в России, где КЭ распространен достаточно широко.

Многолетним (более 50 лет) применением препарата «Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита» доказана существенная роль специфических иммуноглобулинов класса G в нейтрализации инфекционного вируса КЭ при введении людям, подвергшимся присасыванию (укусу) вирусиферных иксодовых клещей.

Препарат широко применяется для лечения различных клинических форм КЭ

и является препаратом выбора, т.к. для специфического лечения КЭ практически отсутствуют другие альтернативные лекарственные средства, направленные на нейтрализацию и элиминацию возбудителя из организма больного КЭ [1, 9, 10, 22, 23].

Имуноглобулин человека против клещевого энцефалита изготавливается из плазмы крови доноров – естественно «проэпидемиченных» жителей природных очагов КЭ или доноров, вакцинированных против КЭ. Для производства отбирают образцы плазмы крови доноров с учетом титра антител к вирусу КЭ: не ниже 1:10 – 1:20 в реакции торможения гемагглютинации (РТГА), что обеспечивает после фракционирования, концентрации и очистки получение препарата иммуноглобулина с титром антител не менее 1:80 в РТГА и не менее 1:400 – 1:800 в твердофазном иммуноферментном анализе (наборы реагентов для иммуноферментного анализа (ИФА) «ВектоВКЭ- IgG») [1, 3, 6, 32].

В Российской Федерации производство иммуноглобулина против КЭ из плазмы крови доноров организовано в 6 филиалах ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России и нескольких областных станциях переливания крови [16, 24].

Научные исследования по оптимизации технологии получения донорского гомологичного специфического иммуноглобулина, по разработке методов его применения для экстренной профилактики или лечения клещевого энцефалита активно проводились в девяностые годы прошлого столетия авторскими коллективами НИИ из Хабаровского и Приморского краев, Иркутской, Пермской, Свердловской, Омской и Томской областей [11, 12, 15, 17, 20, 24, 27, 28, 29].

В проведенных исследованиях была показана зависимость «доза–эффект» как от титра антител, так и от объема вводимого препарата. Отмечено, что возможны проходящие в течение 2–3 дней после инъекции – покраснение, болезненность в месте введения, редко небольшое повышение температуры тела до 37,5 °С.

С учетом тяжести течения клиники КЭ, инвалидизации больных, частоты летальных исходов у ряда пациентов, проживающих в Российской Федерации, особенно на Урале, в Сибири и на Дальнем Востоке, важно подчеркнуть значимость применения иммунопрепарата, при введении которого в организме человека создается пассивный иммунитет против КЭ. Своевременное внутримышечное введение специфических IgG-антител обеспечивает их защитный уровень уже через 24 – 48 ч после инъекции. Период выведения IgG из организма

человека составляет 4 – 5 недель, что позволяет создать в течение этого времени потенциальную защиту человека от заражения вирусом КЭ и от возможного развития заболевания КЭ [4, 5].

Цель обзора: анализ результатов проведенных в России многолетних исследований по изучению профилактической и лечебной эффективности препарата «Имуноглобулин человека против клещевого энцефалита».

Клещевой энцефалит, характеристика клинических форм инфекции

Клещевой энцефалит со времени открытия в 1937 году возбудителя – вируса КЭ, постоянно находится под пристальным вниманием клиницистов – неврологов [2, 7, 30].

Краткое изложение характеристик различных клинических форм инфекции, на наш взгляд, необходимо для понимания роли пассивной иммунизации специфическим иммуноглобулином в создании защиты и лечении различных клинических форм КЭ.

Инкубационный период заболевания КЭ после присасывания вирусофорного иксодового клеща может длиться от одной до трех недель. Перед появлением четких клинических признаков болезни наблюдается продромальный период: слабость, недомогание, головная боль, тошнота, нарушения сна. В последующем клинические проявления КЭ многообразны. Клиника проявляется остро: озноб, повышение температуры тела до 38 – 40 °С. Лихорадка длится от 2 до 10 суток. Одновременно с лихорадкой ухудшается общее состояние: недомогание, утомляемость, резкая головная боль, присоединяется рвота, бессонница. В остром периоде возможна гиперемия кожных покровов лица, шеи, груди, слизистой оболочки зева, склер, конъюнктивит. Больного беспокоят боли во всем теле, в конечностях. В дальнейшем присоединяются боли в грудных и шейных мышцах, онемение, которые, без лечения, предшествуют появлению парезов и параличей. С начала болезни возможно ухудшение сознания, оглушенность, переходящие в состояние комы.

В зависимости от выраженности присоединяющейся неврологической симптоматики выделяются три основные клинические формы болезни:

- лихорадочная (легкая);
- менингеальная;
- очаговая (менингоэнцефалитическая, полиомиелитическая, полирадикулоневритическая).

При очаговых поражениях происходит ухудшение состояния больного, развиваются тяжелые одноуровневые и многоуровне-

вые поражения центральной нервной системы (ЦНС) [2, 7].

Лихорадочная форма: характеризуется благоприятным течением и быстрым выздоровлением, как правило, без остаточных поражений ЦНС. Основные симптомы – токсикоинфекционные, лихорадочный период, в основном, длится 3 – 5 суток. Однако в некоторых случаях, особенно при отсутствии надлежащего лечения, лихорадочная форма может перейти в следующую стадию инфекционного процесса, когда включаются симптомы поражения центральной нервной системы.

Другой вариант острого течения – это КЭ с двухволновым течением лихорадки. Болезнь начинается остро со всеми симптомами лихорадочной формы КЭ, однако лихорадка отличается двухволновым течением: первая лихорадочная волна продолжается 3 – 7 суток. При этом общее течение болезни достаточно легкое, однако могут выявляться слабовыраженные оболочечные симптомы без поражения черепно-мозговых нервов, отсутствием изменений в спинномозговой жидкости (СМЖ). На фоне интоксикации – вегетативные расстройства, в крови – лейкопения и увеличенная СОЭ. Затем, в течение 7 – 14 суток лихорадка отсутствует, после чего развивается также остро вторая лихорадочная волна – температура тела поднимается до высоких значений, у больного наблюдается вялость, заторможенность, тошнота, рвота, легкие симптомы поражения ЦНС. Вторая волна болезни протекает значительно тяжелее, чем первая. Тем не менее, двухволновая форма КЭ может завершиться благоприятным исходом без наслоения поражений ЦНС.

Менингеальная форма: наиболее часто выявляемое проявление клиники КЭ. Сильная головная боль, особенно при минимальном движении головой, головокружение, многократная рвота, боль в глазах, светобоязнь. У пациентов отмечается заторможенность, ригидность мышц затылка и шеи, неврологические симптомы Кернига и Брудзинского. Менингеальные симптомы сопровождаются лихорадкой в высоких показателях. Иногда менингеальные симптомы могут проявляться и при нормальной температуре. В СМЖ – умеренный лимфоцитоз, повышена концентрация белка. Внутричерепное давление – также может быть повышено. Изменения в СМЖ могут сохраняться длительное время, вплоть до выздоровления. Исход чаще всего благоприятный, без остаточных явлений в ЦНС.

Очаговые формы:

– **менингоэнцефалитическая** – течение болезни тяжелое, часто с летальным

исходом. У больных отмечаются симптомы характерные для менингеальной формы инфекции. Затем, присоединяются бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение, утрата ориентирования в месте нахождения и во времени. Возможны припадки эпилепсии с судорогами – многократно за сутки. При этой очаговой форме диагностируются гемипарезы, подкорковые гиперкинезы, стволовые расстройства, очаговые поражения черепно-мозговых нервов: III, IV, V и VI пар, иногда чаще VII, IX, X, XI и XII пар. Позднее может развиваться кожевниковская эпилепсия в виде припадков с потерей сознания. В СМЖ – лимфоцитоз и повышенный белок. Процесс выздоровления – длительный, в течение 2 лет. Атрофические параличи мышц восстанавливаются только частично. Исход этой формы КЭ – хронизация процесса, прогрессивное течение в процессе всей жизни или летальный исход. Известны и другие очаговые формы КЭ, клиника которых зависит от локализации очага поражения ЦНС: многоуровневые формы с сочетанным поражением головного и спинного мозга: полиэнцефаломиелитическая, энцефалополиэнцефалитическая и т.д., которые, как правило, заканчиваются тяжелой инвалидизацией или летальным исходом.

Анализ материалов исследований по экстренной профилактике клещевого энцефалита

Многочисленные исследования на лабораторных животных и при экстренной профилактике КЭ у людей после присасывания вирусифорных клещей, проведенные специалистами в различных эндемичных по КЭ очагах инфекции, позволили получить убедительные результаты о профилактической эффективности препарата «Иммуноглобулин человека против КЭ» [4, 12, 13, 16, 20, 21, 27, 28, 29, 32]. В частности, по данным Козловой И.В. с соавторами [16] ежегодно в эндемичных по КЭ регионах регистрируются десятки тысяч, а по России сотни тысяч, обращений за экстренной помощью населения по поводу присасывания клеща. При этом современными методами диагностики (ИФА, ПЦР) установлено, что в природных очагах инфекции только 10–20% клещей, снятых с людей, могут быть инфицированы вирусом КЭ [16]. Таким образом, 80 – 90% лиц, укушенных клещами, не нуждаются в экстренной профилактике инфекции.

Диагностические исследования иксодовых клещей, собранных в природе или снятых с людей, показали, что для исключения необходимости пассивного введения

антител к вирусу КЭ лицам, укушенным не виروفорным клещом, целесообразно предварительно проводить экстренную диагностику клещей на содержание антигена вируса КЭ высокочувствительными методами – ИФА или ПЦР [19]. Для этой цели клещ, аккуратно, без повреждений снятый с человека, должен быть срочно доставлен в региональную лабораторию для установления его инфицированности вирусом КЭ. При выявлении в клеще антигена вируса КЭ или РНК вируса КЭ необходимо безотлагательно провести серопротективную, используя для введения пациенту специфический иммуноглобулин человека против КЭ [20, 26].

Одно из наиболее убедительных исследований, подтверждающих целесообразность срочного введения иммуноглобулина, приведено в цитированной выше монографии группой авторов во главе с акад. РАН, профессором В.И. Злобиным. Исследования были проведены в Иркутской области в период с 1995 по 2006 гг. [16]. У 56355 человек, обратившихся за экстренной серопротективной, антиген вируса КЭ методом ИФА был обнаружен в 7773 (13,8%) случаях. Специфический иммуноглобулин был введен в случаях, когда с момента укуса клеща прошло не более 4 суток (5152 пациентам). Серопротективную проводили двумя иммуноглобулина: иммуноглобулином отечественного производства с титром антител к вирусу КЭ в РТГА не менее 1:80 и иммуноглобулином «ФСМЕ-Булин» производства фирмы «Имуно-АГ», Австрия с титром антител в РТГА не менее 1:640 [18].

Для большинства пациентов был использован отечественный препарат «Имуноглобулин человека против клещевого энцефалита» (так называемый «низкотитражный»). Иммуноглобулин отечественный применяли по схеме экстренной профилактики в соответствии с Инструкцией по применению, действовавшей до 2000 года: однократно, внутримышечно – взрослым пациентам по 3,0 мл; детям до 12 лет и взрослым старше 60 лет – по 1,0 мл; детям с 12 до 16 лет – по 2,0 мл. В 25,7% случаев иммуноглобулин вводили в 1 сутки после укуса клеща, в 37,1% – на вторые сутки, в 13,4% случаев – препарат вводили позднее трех суток. За период с 1995 по 2005 гг. после экстренной профилактики КЭ заболело КЭ всего 29 человек, у которых преобладали лихорадочные (легкие) формы КЭ – 89,7%, и только в 10,3% – наблюдали очаговые формы КЭ без остаточных поражений ЦНС.

У 4 из 12 лиц, которые получали экстренную профилактику КЭ в другом меди-

цинском учреждении г. Иркутска, был установлен диагноз менингоэнцефалитическая форма или радикулоневритическая форма с поражением лицевого нерва. Важно подчеркнуть, что содержание антигена вируса КЭ в снятых клещах было очень высоким. Клещевым энцефалитом также заболели 22 человека, которым экстренная профилактика не проводилась из-за позднего обращения – после 4 суток.

Необходимо обратить внимание, что в этот период ситуация по КЭ в Иркутской области была сложная: КЭ заболело 977 человек, не обращавшихся за диагностикой выявления антигена вируса КЭ в снятых клещах и за экстренной профилактикой КЭ, 622 человека из них перенесли лихорадочную форму КЭ (63,7%), 302 (30,9%) – менингеальную и 36 (3,7%) очаговые формы (менингоэнцефалитическая, менингоградикулоневритическая, энцефалополирадикулоневритическая). Среди больных очаговой формой было зафиксировано 7 пациентов с летальным исходом, в 3 случаях были диагностированы остаточные поражения ЦНС в виде парезов.

В 1997 – 1998 гг. в Иркутской области для экстренной профилактики КЭ был использован иммуноглобулин «ФСМЕ-Булин» с высоким титром антител к вирусу КЭ. Этот препарат вводили только тем пациентам, у которых в снятом клеще был обнаружен антиген вируса КЭ. Среди 415 пациентов, получавших зарубежный «высокотитражный» иммуноглобулин (при наличии в снятом клеще антигена вируса КЭ), заболел один человек – диагноз: лихорадочная форма КЭ. Кроме того, заболело 2 пациента, которым «высокотитражный» иммуноглобулин был введен поздно, на 10 сутки обращения после присасывания вирусофорного клеща. Анализ заболеваемости в зависимости от сроков введения иммуноглобулина после присасывания вирусофорного клеща показал: при введении препарата «ФСМЕ-Булин» на 1 сутки – не заболел ни один человек, наибольшее количество заболевших пациентов с преобладанием очаговых форм инфекции регистрировалось позднее 3 суток – 2,4% от всех лиц, которым была показана экстренная профилактика иммуноглобулином.

Заключение по исследованию, проведенному в Иркутской области:

– экстренную профилактику препаратом «Имуноглобулин человека против клещевого энцефалита» следует проводить в обязательном сочетании с предварительной лабораторной диагностикой снятого клеща методом ИФА или ПЦР в реальном времени;

– введение иммуноглобулина следует проводить как можно раньше – на 1 сутки, но не позднее 3 суток после снятия вирусосфорного иксодового клеща;

– показана более высокая эффективность серопротекции КЭ с применением «высокотитражного» зарубежного препарата «ФСМЕ-Булин» (титры антител к вирусу КЭ в РТГА от 1: 640 до 1: 1280 и выше), причем препарат вводился пациентам в дозе из расчета 0,1 мл/кг массы тела (согласно действовавшей на этот препарат в 1998 г. Инструкции по применению), то есть в объемах значительно больших, чем при введении отечественного иммуноглобулина. Схема дозирования препарата с высоким титром антител к вирусу КЭ обеспечивала благоприятный показатель эффективности нейтрализации вируса, что не наблюдалось при исследовании отечественного иммуноглобулина, который применялся при более низких титрах (1:80 – 1:160) и принятой схеме минимального дозирования (только по объему в зависимости от возраста пациента: максимально 3,0 мл). Практически, отечественный иммуноглобулин не обеспечивал сходных показателей защиты: после введения препарата в сроки от 1 до 4 суток в малых по объему дозах (от 1,0 мл до 3,0 мл) у пациентов наблюдали достаточно высокие показатели заболеваемости с различным спектром клинических форм КЭ.

Необходимость изменения дозировок иммуноглобулина по объему, по концентрации антител к вирусу КЭ, по срокам введения в отечественной Инструкции по применению специфического иммуноглобулина была очевидна.

Уникальные исследования, проведенные в Иркутской области в течение 1997 – 2005 гг. коллективом авторов [16] по оценке эффективности экстренной серопротекции, а также и в других регионах (Свердловская, Пермская области) легли в основу новой Инструкции по применению препарата «Имуноглобулин человека против клещевого энцефалита», которая была утверждена Главным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко в 1999 г. и после переутверждения в 2005 году до настоящего времени остается действующей.

Несмотря на то, что относительно влияния активности иммуноглобулина, его дозы и сроков введения нет единого мнения, в исследованиях большинства авторов Л.А. Верета, Г.Н. Леонова, В.В. Масалев, Т.А. Захарычева, Г.М. Воронкова показано, что эффективность экстренной профилактики с помощью иммуноглобулина против КЭ прямопропорциональна содержанию анти-

тел в препарате и объему вводимой дозы в пересчете на массу тела человека.

Н.А. Пенъевской были проведены исследования по изучению влияния количества антигена вируса КЭ в снятом клеще на частоту развития клиники КЭ после проведенной экстренной профилактики у людей: из 1496 взрослых лиц, снявших с себя инфицированных клещей на 1-2 день после присасывания, и экстренно получивших иммуноглобулин КЭ – заболело 44 (2,94%) человека, тогда как среди не получивших иммуноглобулин – заболело в 2,7 раз больше пациентов (7,84%). В другом исследовании анализируемая группа лиц составила 1892 человека, из них 345 детей и 1547 взрослых, из которых 51 человек не получал профилактического введения иммуноглобулина против КЭ. Была подтверждена потенциальная целесообразность проведенной экстренной профилактики: средний коэффициент эффективности иммуноглобулина КЭ составил 62,5%, т.е. заболеваемость КЭ среди получивших иммуноглобулин КЭ была на 62,5% ниже заболеваемости лиц, не получивших иммуноглобулин против КЭ. Кроме того, была подтверждена вероятность заболевания КЭ среди укушенных в зависимости от количества вирусного антигена КЭ в присосавшихся клещах. Была установлена статистически достоверная зависимость частоты появления признаков заражения, а также соотношения клинически явных и инapparантных форм КЭ от количества вирусного антигена КЭ в присосавшемся клеще [26].

Анализ материалов исследований по применению различных схем введения и дозирования препарата «Имуноглобулин человека против клещевого энцефалита» при лечении КЭ

Защитный лечебный эффект специфического иммуноглобулина против КЭ определяется биологической активностью молекул иммуноглобулинов G, которые связывают вирусный антиген и выводят его из организма посредством ряда сложных механизмов [3, 13, 21, 31]. Считается, что 1 мл донорской сыворотки, содержащей иммуноглобулины G, связывает от 600 до 60000 смертельных доз вируса КЭ. А.Н. Шаповал (1980), известный специалист в области патогенеза и клиники КЭ, допускал, что специфические антитела связываются не только с вирусом КЭ, но и с клетками чувствительных к этому вирусу тканей и, тем самым, защищают организм от вируса [30]. Как отмечает ряд авторов, защитное действие препарата находится в прямой зависимости от ряда важных факторов: сроки введения

с момента инфицирования вирусом КЭ, дозы и количественного содержания в препарате специфических антител.

По данным Л.Е. Подоплекиной (1998) наилучший результат защиты регистрируется в 97,7% при введении иммуноглобулина в первые сутки после постановки клинического диагноза – КЭ при наличии информации о присасывании вирофорного клеща. После установления клинического диагноза – КЭ, в стационаре, на 3 и 4 сутки эффективность введения иммуноглобулина против КЭ снижается до 93,4% – 94,6%. При введении препарата в ещё более поздние сроки, заболеваемость КЭ лиц, подвергшихся нападению вирофорного клеща, составляет 14,4%, т.е. защитный эффект снижается до 85,6% [27]. Некоторыми авторами проведены доклинические исследования протективной эффективности иммуноглобулина КЭ в экспериментах на мышах. С.П. Николаевой показано, что у мышей, зараженных вирусом КЭ в дозах 10, 100, 1000 LD₅₀, после введения специфического иммуноглобулина прослеживался четкий защитный эффект [24].

До 2000 г. в РФ иммуноглобулин человека против КЭ применялся для лечения КЭ в дозе 3,0 – 6,0 мл иммуноглобулина двукратно, ежедневно в течение 3 суток. Особенно эффективен препарат в первые 6 дней болезни, с 7 по 11 день болезни иммуноглобулин меньше способствует быстрой санации спинномозговой жидкости у больного КЭ [4, 5, 9, 10, 12, 24], по-видимому, данная схема введения по объему была недостаточной эффективной.

В соответствии с этим, представляются наиболее убедительными сравнительные клинико-иммунологические испытания, проведенные в Хабаровском НИИЭМ. Была разработана и утверждена Комитетом МИБП Минздрава РФ (Протокол от 14.12.1989) «Программа и методика испытания лечебной эффективности и выбора оптимальных доз и схемы применения для лечения препаратом «Имуноглобулин человека против клещевого энцефалита». В соответствии с этой Программой клинических исследований в Хабаровском крае специалистами Хабаровского НИИЭМ, в комплексе с Дальневосточным государственным университетом, Хабаровским предприятием по производству бактериальных препаратов, Хабаровской краевой клинической больницей № 1 были проведены углубленные исследования лечебной эффективности препарата «Имуноглобулин человека против КЭ».

В клинико-иммунологических исследованиях участвовало 140 больных КЭ, полу-

чавших препарат согласно Программе исследований по утвержденным схемам:

I схема – малые дозы:

3 – 6 мл ежедневно в течение первых трех дней болезни (курсовые дозы – от 6,0 до 18,0 мл) при менингеальной форме инфекции – 13 пациентов;

6 – 30 мл – большим очаговыми формами – 23 пациента;

II схема – большие дозы:

21 – 66 мл (курсовые дозы) в течение всего лихорадочного периода болезни или до улучшения состояния больным менингеальной формой КЭ – 26 пациентов;

42 – 126 мл (курсовые дозы – большим очаговой формой инфекции – 40 пациентов;

Для сравнения использовали пациентов клиники с соответствующими клиническими формами инфекции КЭ (14 и 24 пациента соответственно), получавшие только симптоматическое лечение.

При определении повышенного объема доз использовали принцип пересчета количества иммунного белка на массу тела пациента – разовая доза составляла 0,1 мл/кг массы тела, курсовая доза для взрослого больного при менингеальной форме КЭ – не менее 70,0 мл, при очаговой форме – не менее 80,0 – 130,0 мл.

Анализ полученных результатов лечения малыми дозами иммуноглобулина показал низкую эффективность в зависимости от тяжести течения инфекции.

Было установлено, что применение больших курсовых доз для больных менингеальной формой инфекции приводило к нормализации температуры тела, улучшению общего состояния, нормализации состава ликвора и регрессу менингеальных симптомов.

При очаговой форме КЭ применение больших курсовых доз приводило к более ранней нормализации состояния и нормализации состава ликвора.

При равных условиях (тяжесть течения, сроки лечения и объем вводимого препарата) при использовании серий иммуноглобулина с более высокой активностью (1:160 и выше в РТГА) – большие по объему курсовые дозы при очаговых формах действовали быстрее, чем повышенные малые дозы препарата с титром антител в РТГА – 1:80: нормализовалось общее состояние, регрессировали общемозговые симптомы. При менингеальной форме КЭ менингеальные симптомы регрессировали быстрее при условии использования больших разовых и курсовых доз, причем при использовании серий препарата с большей специфической активностью.

В другом исследовании, в рамках утвержденной Программы клинических ис-

следований, проводилось сравнительное испытание отечественного иммуноглобулина против КЭ и препарата производства фирмы «Иммуно» Австрия – иммуноглобулина «ФСМЕ – Булин». В этом исследовании участвовало 57 пациентов. «ФСМЕ-Булин», при титре антител к вирусу КЭ в РТГА – 1:640 и выше, использовали в курсовых дозах от 24,0 мл до 34,5 мл для терапии больных с менингеальной и очаговой формами КЭ соответственно.

Отечественный иммуноглобулин, в связи с более низкой активностью (титры в РТГА – 1:80 – 1:160) соответственно использовали в больших курсовых дозах: от 49,5 мл до 70,0 мл в зависимости от клинической формы инфекции.

Для сравнения использовали результаты терапии с помощью малых доз отечественного иммуноглобулина и больших, которые получали только симптоматическое лечение.

Лечение препаратом «ФСМЕ-Булин» оказывало выраженный лечебный эффект у больных с менингеальной и менингоэнцефалитической формами инфекции, который был выше, чем при лечении симптоматическими средствами по срокам нормализации температуры, регрессу менингеальных симптомов, нормализации ликвора. Этот препарат был эффективнее применения малых курсовых доз отечественного иммуноглобулина в отношении сроков нормализации температуры, регресса менингеальных симптомов, при этом нормализация общего состояния больных, состояния ликвора (СМЖ) наступали в одинаковые сроки. Большие дозы отечественного иммуноглобулина против КЭ обеспечивали регресс симптоматики достоверно в более ранние сроки, по-видимому, за счет длительности лечения: «ФСМЕ – Булин» применяли в течение 4-5 суток, а отечественный иммуноглобулин – 9–10 суток.

По данным различных авторов, у больных с крайне тяжелым клиническим течением КЭ с поражениями ствола головного мозга, нарушением жизненно важных функций, не получавших реанимационного и специфического лечения – летальность составляла – 100%. В проведенном исследовании пациентов с такими клинически тяжелыми формами КЭ было – 8 человек. Эти больные получали иммунотерапию препаратом «ФСМЕ-Булин» или отечественным иммуноглобулином в одинаковых больших курсовых дозах. Все 8 больных, перенеся тяжелейшие формы КЭ, выжили и были выписаны из стационара.

Таким образом, при лечении различных форм КЭ показана значимость целого ряда показателей для повышения эффективности

лечения: ранний срок начала лечения иммуноглобулином, специфическая активность препарата (титр антител к вирусу КЭ не менее 1:160 – 1:320), курсовые «большие» дозы, разовые дозы из расчета 0,1 мл/кг массы тела, длительность лечения препаратом в зависимости от тяжести и клинической формы болезни.

На основании результатов этого исследования Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко в 1999 г. была утверждена и применяется до настоящего времени Инструкция по медицинскому применению препарата «Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита», в которую по результатам исследований были внесены существенные изменения как для применения в качестве средства экстренной профилактики и лечения КЭ.

Председателем Госкомитета санэпиднадзора России, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 27.05.1996 г. было утверждено Информационно-методическое письмо: «Терапия клещевого энцефалита специфическим иммуноглобулином для внутримышечного введения (опыт выбора оптимальных схем применения препарата)», Хабаровск, 1996, акты внедрения от 23.10.2001 и от 12.11.2001.

Таким образом, на основании комплекса проведенных исследований в действующую инструкцию (от 2005 г.) по применению препарата «Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита» были внесены изменения по определению дозы препарата из расчета на 1 кг массы тела прививаемого, сроков его введения при экстренной профилактике, определены курсовые дозы для лечения различных форм клещевого энцефалита. Было показано, что доза, рассчитанная по 0,1 мл на 1 кг массы тела пациента, как при экстренной профилактике, так и при лечении надежно защищает как взрослых, так и детей до 14 лет, от заболевания КЭ, а в случаях развития инфекции, заболевание, как правило, протекает в легкой форме.

Заключение

Применение в России иммуноглобулина человека против КЭ, производимого по регламентированной технологии на основе плазмы крови доноров, привитых вакциной против КЭ, имеет длительную историю разработок и исследований как в экспериментальных на животных, так и при введении людям с профилактической или лечебной целями. Необходимо отметить ряд проблем при практическом применении препарата, существующих в настоящее время:

1. Не всегда соблюдаются сроки начала лечения, объемы разовой и курсовой доз, кратность введения также как в отношении соблюдения сроков введения, объема и кратности дозирования препарата при экстренной профилактике при присасывании вирусифорных клещей.

2. Назначение иммуноглобулина человека против КЭ при экстренной профилактике или лечения КЭ проводится в максимально низких разовых дозировках (3 – 5 мл) вне зависимости от показателя специфической активности препарата, т.е. согласно действующей до 2000 г. Инструкции по применению. Возможно, это связано с недостаточными объемами выпуска этого препарата, высокой стоимостью донорского иммуноглобулина человека против КЭ, и, самое главное, недостаточной специфической активностью этого препарата.

Проведенный нами анализ лечебной и профилактической эффективности препарата свидетельствует о необходимости выпуска препарата с активностью в РТГА не менее 1: 640. Для достижения лечебного эффекта необходимы большие курсовые дозы отечественного препарата при более высоких титрах антител к вирусу КЭ. Результаты применения препарата «ФСМЕ-Булин», Австрия, с активностью в РТГА 1:640 и более, позволили получить эффект при использовании меньших по объему курсовых доз препарата.

Решение этой проблемы потребует проведения новых клинических исследований в соответствии с современными международными и национальными требованиями к клиническим исследованиям МИБП, так как, несмотря на многолетнее применение в медицинской практике, препарат «Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита» для внутримышечного введения до настоящего времени не исследовался в специальных контролируемых независимых клинических исследованиях.

Учитывая наличие противоречивых мнений специалистов, работающих в этой области, по поводу эффективности при экстренной профилактике и лечении КЭ, проведение таких исследований крайне необходимо.

Список литературы

1. Альбицкая Н.Б. Специфические донорские иммуноглобулины для профилактики и терапии инфекционных заболеваний // Автореф. дис....докт. мед. наук. – Ленинград, 1989. – 31 с.
 2. Аммосов А.Д. Клещевой энцефалит // Институт средств медицинской диагностики ЗАО «Вектор-Бест» – Кольцово, 2004. – С. 115.
 3. Бабошко Ю.А. Комплексная оценка состояния функциональных систем организма доноров в процессе вакци-

нации против клещевого энцефалита // Материалы межинститутской научной конференции: «Актуальные вопросы производства медицинских иммунобиологических препаратов». – Томск, 1986. – С. 29 – 31.

4. Верета Л.А., Захарычева Т.А., Александров В.И. и др. Отчет о результатах испытания лечебной эффективности препарата «Иммуноглобулин против клещевого энцефалита для профилактики и лечения человека, жидкий» и выбора оптимальных доз и схем его применения. – Хабаровск, 1992. – 25 с.

5. Верета Л.А., Захарычева Т.А., Александров В.И. и др. Связь лечебной эффективности иммуноглобулина против клещевого энцефалита со специфической активностью препарата и сроками его введения // журнал Неврология и психиатрия, 1994, № 2, С. 68 – 70.

6. Веснина О.Н., Колтунов А.А., Домнина Ю.Б. Опыт работы донорского отделения филиала ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ в г. Томск «НПО «Виррион» // Сибирский медицинский журнал, 2009, выпуск 2, том 24, С. 91 – 94.

7. Волкова Л.И. Патоморфоз клиники острого клещевого энцефалита в Свердловской области // Материалы расширенного пленума проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты», РАМН, 9-10 декабря 2003г. – М., 2003. – С. 47, 48.

8. Воробьева М.С., Воронкова Г.М., Расцепкина М.Н. Современное состояние заболеваемости и специфической серопротекции клещевого энцефалита в России // журнал Биопрепараты, 2005, № 3, С. 20 – 28.

9. Воронкова Г.М., Николаева С.П., Захарычева Т.А. Иммунотерапия клещевого энцефалита препаратами антител // Сб. «Библиотека инфекционной патологии», Хабаровск, 2001, №18, Воронкова Г.М. Специфические иммуноглобулины из донорской крови человека для лечения клещевого энцефалита и геморрагической лихорадки с почечным синдромом (лабораторные и клинические испытания) // Дис. докт. мед. наук. – Владивосток, 2002. – 339 с.

10. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплека Л.Е. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение). – Томск, СТТ – 2002. – С. 256.

11. Захарычева Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: течение и исходы при использовании с лечебной и профилактической целью препаратов антител // Дис.... докт. мед. наук. – Пермь, 2002. – 245 с.

12. Зиновьев А.С., Конев В.П., Кветкова Э.А. и др. Воспаление и иммунитет в морфогенезе экспериментального клещевого энцефалита при пассивной иммунизации // Сб. науч. работ: «Природно-очаговые инфекции в районах народно-хозяйственного освоения Сибири и Дальнего Востока», Омск, 1983, С. 60 – 64.

13. Злобин В.И. Эпидемиологическая обстановка и проблемы борьбы с клещевым энцефалитом в Российской Федерации // Бюлл. Сибирской медицины (Приложение 1) – 2006. – Т. 5 – С. 16 – 23.

14. Злобин В.И., Борисов В.А., Верховина М.М. и др. Клещевой энцефалит в Восточной Сибири // Иркутск – 2002. – С. 182.

15. Козлова И.В., Злобин В.И., Воробьева М.С., Верховина М.М. Экспресс-диагностика и экстренная профилактика исходных клещевых инфекций. – Москва, 2009. – 214 с.

16. Кондратьев В.Г., Быкова Л.А., Полторацкая Т.Н. и др. Профилактика клещевого энцефалита в г. Томске // Сб. «Материалы расширенного Пленума проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты», РАМН, 9 – 10.12.2003, М., 2003, С. 64 – 65.

17. Кунц К. Австрийский опыт вакцинации против клещевого энцефалита // ж. Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2004. – № 1. – С. 37–41.

18. Ладьяженская И.П., Воробьева М.С., Саркисян К.А. и др. Выявление специфических иммуноглобулинов класса G в препарате «Иммуноглобулин человека против клещевого

энцефалита» методом ИФА // журнал «Биопрепараты, Профилактика, Диагностика, Лечение», 2013, № 3 (47), С. 26–35.

19. Лузин П.М., Кузьев Р.З., Гусманова А.Г. Оценка эффективности серопротекции клещевого энцефалита на основе индикации вируса в организме переносчика // Вирусные инфекции. – Свердловск – 1991. – С. 109–113.

20. Львов Д.К., Ясин А.Е., Родин В.И. и др. Динамика гуморальных показателей пассивного иммунитета против клещевого энцефалита и влияние уровня антител на развитие вирусемии и иммуногенеза // Сб. «Клещевой энцефалит, кемеровская клещевая лихорадка, геморрагические лихорадки и другие арбовирусные инфекции». – М., 1964. – С. 156–158.

21. Медуницын Н.В. Медицинские иммунобиологические препараты // Справочник, том 2, М., 2011, 608 с. (раздел: «Иммуноглобулины и тест-системы для профилактики и диагностики клещевого энцефалита», С. 22–25).

22. Медуницын Н.В., Миронов А.Н., Мовсесянц А.А. Теория и практика вакцинологии. – М., 2015, 496 с. (раздел 38.2 – Специфические иммуноглобулины человека для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, с. 366 – 367).

23. Николаева С.П., Степаненко Л.М., Верета Л.А. и др. Об эффективности лечения клещевого энцефалита иммуноглобулином человеческой крови, выпускаемым Хабаровским НИИЭМ // Сб. «Природно-очаговые инфекции и инвазии Дальнего Востока», Хабаровск, 1980, вып. 6, С. 14–17.

24. Онищенко Г.Г., Распространение вирусных природно-очаговых инфекций в Российской Федерации и меры по их профилактике // ж. Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 4. – С. 4–8.

25. Пеньевская Н.А. Индикация вируса КЭ в присосавшихся переносчиках как основа оценки риска заражения людей и совершенствования тактики экстренной профилактики // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 1989.

26. Саламатова Г.А. Клинико-эпидемиологическое и патогенетическое обоснование совершенствования иммуноглобулинотерапии КЭ // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Иркутск, 1999. – 19 с.

27. Субботина Л.С., Белявская Н.А., Матюхина Л.В. и др. Возможность персистенции вируса клещевого энцефалита в условиях пассивной иммунизации // Сб. «Актуальные проблемы медицинской вирусологии». – М., 1985. – С. 90–91.

28. Толоконская Н.П., Казакова Ю.В., Спиридонова Э.А. и др. Клинический характер клещевого энцефалита у взрослых в условиях экстренной и плановой профилактики // журнал Инфекционная патология, Иркутск, 2012, том 19, № 3, С. 56.: Материалы международной научной конференции «Клещевой энцефалит и другие инфекции, переносимые клещами», 26.06 – 29.06.2012.

29. Шаповал А.Н. Клещевой энцефаломиелит. – Л.: Медицина, 1980. – С. 256.

30. Хаитов Р.М., Пинегин В.В. Современные представления о защите организма от инфекции. // ж. Иммунология – 2000. – № 31. – С. 61–64.

31. Хлебутина Л.А., Минаева В.М., Лузин П.М. и др. Эффективность серопротекции КЭ в зависимости от титра антигемагглютининов гомологичного иммуноглобулина // ЖМЭИ, 1987, 37, С. 32–34.