

## Клиника и оптимизация лечения острых форм клещевого энцефалита

Надеждина М.В., Топоркова М.Г., Гурарий Н.М., Махнева Н.А.

### A clinical picture and treatment optimization of acute forms of tick-born encephalitis

Nadezhdina M.V., Toporkova M.G., Gurary N.M., Makhneva N.A.

Центр природно-очаговых инфекций МО «Новая больница», г. Екатеринбург  
Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

© Надеждина М.В., Топоркова М.Г., Гурарий Н.М., Махнева Н.А.

Проведен сравнительный клинический и серологический анализ двух сопоставимых по полу, возрасту, клиническим формам острого клещевого энцефалита (ОКЭ), подтвержденным иммуноферментным методом, групп больных. Всем проводилось однократное введение высокотитрованного отечественного иммуноглобулина в дозе, варьирующей в зависимости от массы тела и формы заболевания, и симптоматическая терапия. 33 больных II группы дополнительно принимали анаферон с первых дней лихорадочного периода в течение 2 нед. При отсутствии достоверных изменений сроков лихорадочного периода и санации ликвора у больных I и II группы у больных II группы с очаговой формой (ОФ) на 2-й нед заболевания выявлено преобладание ( $p < 0,05$ ) титра IgM по сравнению с аналогичными показателями у больных с ОФ I группы. Полученные результаты позволяют рекомендовать анаферон для комплексного лечения больных в остром периоде КЭ.

A comparative clinical and serological analysis of two groups compatible by sex, age and clinical forms of acute tick-born encephalitis was conducted among 68 patients with confirmed immune enzyme method. All patients received a single injection of high titrating Russian human tick-borne encephalitis immunoglobulin by the dose varying on the patient's weight and particular disease. All patients received symptomatic therapy as well. There were 33 patients in the group II who have been taking anaferon during two weeks since the acute period. The patients of the groups I and II didn't have any robust alteration of the feverish period duration and cerebrospinal fluid sanitation but it was discovered that the patients of the group II with focal form had reveal predominance of IgM titer on the second week of the disease development comparing with the same indicators among the patients of the group I with focal form. The findings show the possibility to recommend anaferon for complex treatment of the patients with tick-born encephalitis in acute period.

## Введение

Повышение заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ) с 1990-х гг. во многих регионах России, большой удельный вес очаговых форм (ОФ) в структуре острого КЭ (ОКЭ), летальность, достигающая при бульбарных синдромах более 50%, делают необходимым поиск эффективных методов его профилактики и лечения. Оптимизация лечения КЭ должна предусматривать высокую терапевтическую пользу для больного с учетом экономии средств [2]. В настоящее время альтернативного донорскому иммуноглобулину (ИГ) средства специфического лечения КЭ пока нет. Многие авторы [4, 12]

отмечали необходимость отработки оптимальных схем применения серопрепаратов для предотвращения персистенции возбудителя и хронизации процесса. Вопрос о том, какой уровень антител необходим для защиты от вируса КЭ (ВКЭ), до настоящего времени остается открытым. Для получения максимального лечебного эффекта необходим высокий уровень антител и наиболее рационально одномоментное введение максимальной дозы ИГ [9, 11], поскольку вирус, сохранив активность при первичном контакте с сывороткой, не утрачивает ее при повторном добавлении ИГ [11].

Проведенные клинические исследования выявили последовательность возникновения об-

щезомозговых, менингеальных, очаговых симптомов и развитие легких форм ОКЭ у больных с исходно высоким уровнем IgG в крови, что позволило обосновать необходимость создания максимальной концентрации ИГ в максимально короткий срок для предупреждения прогрессирования заболевания [5, 6, 8]. Это нашло свое подтверждение в положительных результатах 10-летнего применения разработанной схемы однократного введения ОИГ [8], что предупреждает переход лихорадочной формы (ЛФ) в менингеальную (МФ) и очаговую формы, останавливает прогрессирование инфекционного процесса на стадии развития очаговых синдромов, сокращает ( $p < 0,05$ ) удельный вес синдромов ОФ с многоуровневым поражением ЦНС, снижает ( $p < 0,05$ ) тем самым летальность больных с ОФ [7].

В ряде работ отмечен дисбаланс в иммунной системе с избирательным поражением Т-системы иммуни-та [3] и активацией аутореактивных Т- и В-лимфоцитов с одновременным дисбалансом нейромедиаторов [14]. Коррекция неспецифического звена иммунитета эффективна в остром периоде КЭ и является важнейшим компонентом комплексного лечения [1]. Показано [13], что сверхмалые дозы (СМД) антиинтерферона- $\gamma$  оказывали профилактическое и лечебное действие при гриппозной инфекции у мышей в виде снижения концентрации вируса гриппа в легких животных. Способность анаферона к индуцированию продукции лимфоцитами ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  сопровождается позитивной динамикой клинической картины при различных вирусных инфекциях, что является объективным критерием эффективности терапии и подчеркивает иммунокорригирующее действие препарата на синтез ИФН [13, 15]. Отмечено, что противовирусная терапия КЭ с назначением анаферона детского при ЛФ в течение 1 мес, при МФ — 3 мес, при очаговых и хронических формах до полугода у детей достоверно сокращает длительность основных клинических симптомов при всех формах заболевания и предотвращает хронизацию инфекционного процесса [10]. Вместе с тем иммуномодулирующая терапия ну-

ждается в дальнейших клинических исследованиях.

Цель настоящей работы — изучение динамики клинических и серологических особенностей у больных с разными формами КЭ, получавшими в остром периоде комплексное лечение — однократное введение высокотитрованного отечественного иммуноглобулина (ОИГ) и курс анаферона на фоне симптоматической терапии.

## Материал и методы

Проведен анализ подтвержденных иммуноферментным методом (ИФМ) 68 случаев ОКЭ. В работе использована унифицированная номенклатура форм синдромов острого периода КЭ. Все больные ОКЭ согласно разработанной методике [8] получали однократное введение ОИГ с высоким (1 : 320 или 1 : 640) титром антител к ВКЭ из расчета 0,2 мл/кг массы тела при ЛФ, МФ и 0,5 мл/кг массы тела при ОФ. Во всех случаях ОИГ вводился в первый час поступления больного на фоне лихорадочного периода и имеющейся симптоматики независимо от давности заболевания. Симптоматическое лечение включало дезинтоксикационную терапию, большие дозы (от 1 до 2 г) аскорбиновой кислоты; сосудистые препараты (трентал,

эуфиллин, кавинтон), рибонуклеазу при МФ и ОФ (180 мг/сут в течение 5 дней); метаболическую терапию (церебролизин, кортексин, антиоксиданты, антигипоксанты), в тяжелых случаях ОФ (по показаниям) — гепарин или фраксипарин, сулодексид и другие, симптоматическую терапию; в единичных случаях — глюкокортикоиды (не более 2–3 сут).

Все больные разделены на две сопоставимые по полу, возрасту, клиническим формам ОКЭ группы. Пациенты (35 наблюдений) I группы получали описанное выше лечение, II группы (33 наблюдения) — с первых дней лихорадочного периода дополнительно принимали анаферон по 1 таблетке 3 раза в день независимо от приема пищи в течение 2 нед.

Анаферон — новый отечественный препарат, представляет собой СМД антител к  $\gamma$ -интерфе-

рону человека. Он разработан группой ученых — медиков и биологов научно-производственной фирмы «Материя Медика Холдинг» (г. Москва) и НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск), не имеет аналогов в России и за рубежом. Препарат прошел полный цикл экспериментальных и клинических исследований в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения РФ. Технология СМД, используемая при производстве анаферона, обеспечивает высокую безопасность данного иммуномодулятора и индуктора интерферона, что было продемонстрировано во многих исследованиях.

У больных обеих групп эффективность лечения оценивалась по динамике основных клинических проявлений заболевания, данным анкетирования и результатам четырехкратных серологических исследований. Лабораторные методы диагностики включали общий и биохимический анализ крови и мочи в динамике.

Серологические исследования проводились в городском центре лабораторной диагностики. Для выявления иммуноглобулинов класса м (IgM) и G (IgG) использовали коммерческие наборы производства НИИ вирусных инфекций (г. Екатеринбург). Серологическому исследованию подвергалось не менее четырех образцов сыворотки крови в течение острого периода заболевания, взятых с интервалом 7–10 дней. Первая проба сыворотки крови забиралась с момента поступления больного в отделение до начала специфического лечения ОИГ и назначения анаферона. Проанализирована динамика IgM и IgG у больных обеих групп с разными формами КЭ в процессе заболевания.

Проведено сравнение объективных клинических показателей больных обеих групп с разными формами ОКЭ: продолжительности лихорадочного периода, наличия менингеальных симптомов, изменений спинномозговой жидкости (СМЖ) от момента лечения. Для сравнительной оценки динамики синдрома вегетативной дистонии (СВД), гипервентиляционного синдрома (ГВС), нарушений ночного сна (ННС) у больных обеих групп с разными формами ОКЭ проводился анкетированный опрос в конце 1-

й нед и через 1 и 2 мес после острого периода заболевания. Применялись стандартизированные анкеты, разработанные в отделе патологии вегетативной нервной системы ММА им. И.М. Сеченова. Полученные результаты анкетирования больных с разными формами ОКЭ сравнивались между собой и с результатами анкетирования здоровых испытуемых (10 наблюдений) контрольной группы. Стойкость достигнутого терапевтического эффекта оценивалась при диспансерном наблюдении за больными.

### Результаты и обсуждение

В обеих группах был практически одинаковый состав больных по полу и возрасту, одинаковое процентное соотношение факторов заражения и локализации укусов, практически одинаковое соотношение пациентов по формам заболевания. Так, в I и II группах было 35 и 33 больных, по 10 — с ЛФ; 7 и 6 — с МФ и 18 и 17 — с ОФ (в том числе по 14 больных с ЭФС; 4 и 3 — с ЭПМС соответственно). Возраст пациентов колебался от 25 до 65 лет с тенденцией к повышению у больных с ОФ, у которых он составил в среднем ( $53,4 \pm 11,0$ ) года. Среди 68 больных было 44 мужчины и 24 женщины, причем среди больных с МФ и ОФ I и II групп преобладали мужчины в 2 раза (32 и 16 соответственно). Обращало на себя внимание отсутствие факта укуса клеща при наличии лесного фактора у 30,8% (4 из 13) больных с МФ и 25,7% (9 из 35) с ОФ, что влекло за собой и позднюю обращаемость больных. Так, сроки госпитализации среди больных с ЛФ составили  $1,7 \pm 1,1$ ; с МФ —  $2,5 \pm 2,6$ ; с ОФ —  $4,35 \pm 3,3$ .

Отмечена общая закономерность: снижение удельного веса вакцинированных (с завершеным и незавершеным циклами вакцинации) у больных с МФ и ОФ в 2,7 и 4,7 раза в I группе и 3,1 и 4,8 раза во II группе соответственно по сравнению с удельным весом вакцинированных больных соответствующей группы с ЛФ. Установлено снижение ( $p < 0,05$ ) удельного веса больных с МФ и ОФ по сравнению с удельным весом больных с ЛФ, получивших предварительную серопротекцию, в 2 и 2,5 раза в I

группе и в 2 и 2,8 раза во II группе соответственно. Полученные данные позволили установить сопоставимость обеих групп по числу вакцинированных и прошедших предварительную серопрфилактику.

К лихорадочной форме (20 наблюдений обеих групп) были отнесены лихорадочные состояния, протекающие со слабо выраженными признаками раздражения мозговых оболочек или без них, но без общемозговых и локальных симптомов поражения нервной системы. При этом преобладали симптомы общей инфекции, менингеальные симптомы и изменения ликвора отсутствовали.

Менингеальная форма (13 наблюдений обеих групп) диагностировалась в случае обязательного изменения СМЖ при выраженных или стертых оболочечных синдромах и отсутствии очаговой неврологической симптоматики.

У больных обеих групп с разными синдромами ОФ (35 наблюдений обеих групп), несмотря на тонкие различия динамики неврологической симптоматики в пределах каждого синдрома, прослеживалась общая закономерность и периодичность развития симптомов. Следует отметить, что все больные с ОФ поступили с уже имеющейся неврологической симптоматикой в конце 1-й нед заболевания. Из анамнеза выяснено, что с первых дней заболевания появлялся общеинфекционный симптомокомплекс, через 1–3 дня — менингеальные и общемозговые симптомы; очаговая неврологическая симптоматика присоединялась еще через 2–3 дня. В большинстве наблюдений формирование основного ядра неврологической симптоматики наблюдалось к концу 1-й нед заболевания.

При энцефалитическом синдроме (ЭФС) (27 наблюдений обеих групп) были отмечены общеинфекционные общемозговые менингеальные и очаговые симптомы поражения серого и белого вещества полушарий и (или) подкорковых образований головного мозга. Первыми (на 2-й нед заболевания) исчезали менингеальные знаки и имеющиеся парезы VI черепных нервов (ЧН), на 3-й нед — тремор и мозжечковые симптомы, регрессировали гемипарезы. Эпилеп-

тические припадки и психомоторное возбуждение имели место только на 1-й нед заболевания (3 наблюдения). В 8 наблюдениях центральные гиперкинезы сочетались с мозжечковыми нарушениями и гиперкинетическим синдромом. Неврологическая симптоматика регрессировала в течение 1-го мес после острого периода (центральный гемипарез в 15, мозжечковые симптомы и гиперкинетический синдром в 10 случаях), в течение полугода и более сохранялись центральные гемипарезы со снижением силы до 4–4,5 балла в 4 наблюдениях, тремор пальцев рук — в 2, мозжечковые симптомы — в 4.

При энцефалополиомиелитическом синдроме (ЭПМС) (7 случаев обеих групп) наблюдались очаговые симптомы в виде центральных гемипарезов со снижением силы до 3,5–4 баллов, мозжечковых, гиперкинетических симптомов и слабости мышц шеи

(7 наблюдений) в сочетании с умеренно выраженными периферическими монопарезами (3 случая) или парапарезами (1 наблюдение) верхних конечностей.

В течение 1-го мес слабость мышц шеи регрессировала в 6 случаях (в течение 2-й нед в 2 случаях; в течение 3–4-й нед — в 4 случаях). У 1 больного, поступившего на 2-й нед развития заболевания, слабость мышц шеи наблюдалась более 6 мес. Периферические парезы верхних конечностей регрессировали и исчезли к концу 4-й нед у 2, сохранялись в течение полугода у 1 больного; в течение 2 лет выявлялись у 1 больного I группы с тяжелым течением заболевания, поступившего в разгар клинических проявлений болезни.

Центральные гемипарезы со снижением силы до 3,5–4 баллов регрессировали в течение 1-го мес в 5 случаях, в 1 случае левосторонний гемипарез наблюдался в течение полугода. Мозжечковые расстройства регрессировали в 3 случаях к 4-й нед заболевания и в 3 — сохранялись в течение полугода. Гиперкинетический синдром регрессировал в течение 1-го мес в 4, в течение полугода в 1 случае.

Динамика неврологических симптомов зависела от сроков госпитализации, четко коррелировала с выраженностью очаговой неврологической симптоматики на момент поступления, чем позднее срок поступления, тем тяжелее и многочисленнее неврологические симптомы, тем дольше они сохранялись после острого периода (от 6 до 12 мес). В большинстве наблюдений расстройства сознания регрессировали в течение первых 3–5 дней.

На основании проведенного клинического анализа не выявлено достоверного изменения сроков динамики очаговой неврологической симптоматики и лихорадочного периода у больных I и II групп (табл. 1). Регресс менингеальных симптомов у больных обеих групп с МФ и

ОФ отмечался на  $(3,2 \pm 0,8)$  сут после нормализации температуры. У обследованных больных с МФ и ОФ цифры клеточного состава СМЖ в остром периоде варьировали от 40–50 до 200 клеток в  $1 \text{ мм}^3$  (с преобладанием более 60% лимфоцитов) независимо от степени тяжести ОКЭ. Нормальное содержание белка отмечено у 11 больных с МФ и 18 – с ОФ (в двух группах). В 10 (2 – с МФ и 8 – с ОФ) случаях отмечалось повышение белка до 0,4 г/л. Повышение белка в ликворе до 0,6 г/л было выявлено у 2 пациентов с МФ (по 1 наблюдению в I и II группах) и у 8 – с ОФ (у 3 – с ЭФС в I группе; 1 – с ЭФС во II группе и у 4 – с ЭПМС в обеих группах).

Таблица 1

Динамика клинических показателей у больных с разными формами ОКЭ, дни

Показатель	I группа больных			II группа больных		
	ЛФ (n = 10)	МФ (n = 7)	ОФ (n = 18)	ЛФ (n = 10)	МФ (n = 6)	ОФ (n = 17)
Лихорадочный период	1,35 ± 0,7	5,4 ± 1,6	6,9 ± 1,9	1,3 ± 0,7	5,25 ± 1,3	6,3 ± 1,4
Менингеальные симптомы	—	8,3 ± 1,9	9,5 ± 2,5	—	8,1 ± 1,7	9,1 ± 1,3
Продолжительность цитоза в СМЖ	—	9,5 ± 2,1	10,2 ± 2,3	—	9,2 ± 1,7	10,0 ± 1,5
Двухволновое течение, число наблюдений	—	—	—	—	—	—

Примечание. n – количество больных.

Нормализация клеточного состава и количества белка СМЖ ( $p < 0,05$ ) наблюдалась у больных обеих групп к 10-му дню заболевания (табл. 1) независимо от начального количественного состава СМЖ. Только у 2 больных обеих групп сохранялось незначительное повышение (0,45 г/л) белка. Санация СМЖ отставала от регресса менингеальных симптомов. У больных с МФ и ОФ (с ЭФС и ЭПМС) обеих групп достоверных различий в сроках регресса менингеальных симптомов и нормализации состава СМЖ выявлено не было. По-видимому, отсутствие достоверных изменений сроков лихорадочного периода и санации ликвора у больных I и II групп можно объяснить уже значительным сокращением срока лихорадочного периода вследствие нового метода введения ИГ. Так, у больных с разными формами КЭ, получавших однократное введение ОИГ по представленной ранее схеме, продолжительность лихорадочного периода

уменьшилась ( $p < 0,05$ ) на  $(2,7 \pm 1,1)$  дня, регресс менингеальных симптомов наступал на  $(3,1 \pm 1,2)$  дня раньше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичными показателями у больных, получавших ОИГ по традиционной схеме. Причем регресс менингеальных симптомов у больных обеих групп отмечался на  $(3,2 \pm 0,8)$  сут после нормализации температуры [5].

На основании проведенного анкетирования у больных с разными формами КЭ в остром периоде выявлены СВД, ГВС, ННС. К концу 1-й нед заболевания у больных II группы по сравнению с больными I группы достоверных изменений всех показателей (СВД, ГВС, ННС) не отмечалось. На высоте клинических проявлений заболевания отмеченные показатели в обеих группах отличались друг от друга большей степенью выраженности ( $p < 0,05$ ) при МФ и ОФ по сравнению с аналогичными показателями при ЛФ, а при ОФ

— по сравнению с показателями при МФ ( $p < 0,05$ ).

Через 1 мес после начала заболевания только у больных II группы с ЛФ все показатели нормализовались ( $p < 0,05$ ) и наметилась тенденция к нормализации ННС у больных с МФ. К концу 1-го мес у больных II группы с ОФ имела место положительная динамика показателей СВД ( $p < 0,05$ ) по отношению к таковым у больных I группы с ОФ в конце 1-й нед заболевания и показателям больных I группы с ОФ к концу 1-го мес заболевания. Таким образом, к концу месяца только у больных II группы с ЛФ исчезали, а у больных с МФ и ОФ уменьшались ( $p < 0,05$ ) явления СВД, ГВС и ННС, улучшалось общее самочувствие, тогда как у больных I группы с ЛФ только намечалась тенденция к уменьшению ( $p < 0,05$ ) явления СВД.

Только через 2 мес показатели у больных I группы с ЛФ нормализовались и не отличались от таковых у больных II группы. В то же время у больных II группы с МФ показатели СВД, ГВС, ННС уже не отличались от нормальных показателей. У пациентов с ОФ II группы наметилась тенденция к нормализации показателей СВД и ННС ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичными показателями на 1-й нед заболевания и аналогичными показателями у больных I группы.

Проведенные серологические исследования не выявили изменения напряженности гуморального иммунитета (по данным ИФМ) у больных обеих групп с разными формами КЭ. Средние величины показателей  $\log_2$ -го титра  $IgM$  и  $IgG$  в динамике у больных с МФ и ОФ двух групп представлены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика  $\log_2$  титра  $IgM$  и  $IgG$  у больных ОКЭ при разных методах введения ОИГ

Форма ОКЭ	Иммуноглобулины	Группа	n	Проба ИФМ ( $\log_2$ -го титра)			
				I (1–6-й дни болезни)	II (7–14-й дни болезни)	III (15–21-й дни болезни)	IV (22–30-й дни болезни)
МФ	IgM	I	7	3,1 ± 0,9	3,9 ± 0,9*	2,5 ± 1,0	1,8 ± 0,4*
		II	6	3,9 ± 0,7	4,1 ± 0,8	3,3 ± 0,8	1,7 ± 0,5*
	IgG	I	7	2,1 ± 0,6	3,8 ± 0,4*	3,4 ± 0,7*	4,0 ± 0,5*
		II	6	1,2 ± 0,4	3,6 ± 0,4*.*	3,2 ± 0,4*	3,2 ± 0,5*
ОФ	IgM	I	18	2,5 ± 1,0	2,9 ± 0,1	3,5 ± 0,9*	1,8 ± 0,5
		II	17	2,6 ± 0,6	4,7 ± 0,5*.*	3,6 ± 0,6*	2,0 ± 0,5
	IgG	I	18	0,0 ± 0,0	2,8 ± 0,7*	2,9 ± 0,6*	3,8 ± 0,3*
		II	17	0,3 ± 0,2	2,5 ± 0,3*	3,2 ± 0,3*	3,6 ± 0,4*

Примечание. n — число наблюдений. \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий показателей в динамике по сравнению с аналогичными показателями в I пробе; \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий показателей в группах при одной форме заболевания; \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий показателей при разных формах КЭ в одной группе.

У всех пациентов отмечалось закономерное снижение ( $p < 0,05$ ) титра  $IgM$  и нарастание ( $p < 0,05$ ) титра  $IgG$  (в процессе заболевания, к концу месяца). Так, к 30-му дню заболевания у больных обеих групп с МФ и ОФ I группы произошло снижение  $\log_2$ -го титра  $IgM$  в 1,7 и 1,4 раза, а II группы — в 2,2 и 1,3 раза соответственно. Однако достоверное снижение  $IgM$  имело место только у больных с МФ, что свидетельствует о тенденции увеличения срока перехода с синтеза  $IgM$  на синтез  $IgG$  у больных с ОФ. Достоверные различия высоких цифр  $\log_2$ -го титра  $IgM$  у больных двух групп имели место только на 2-й нед заболевания. При этом концентра-

ция  $IgM$  у больных II группы с ОФ была выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковой у больных I группы с ОФ, что позволяет предполагать активацию гуморального иммунитета под влиянием анаферона. У больных с МФ обеих групп на 2-й нед заболевания отмечено преобладание ( $p < 0,05$ ) концентраций антител класса M и G по сравнению с аналогичными показателями у больных с ОФ. Эти данные позволяют отнести к повышенной группе риска в отношении развития ОФ больных с замедленным синтезом максимальных концентраций  $IgM$  и  $IgG$ , в то же время у больных с ОФ II группы, получавших анаферон, выявлена тенденция к повышению пока-

зателей. К 30-му дню заболевания выявлено значительное ( $p < 0,05$ ) нарастание титра IgG у больных с МФ и ОФ обеих групп.

Представленные данные совпадают с результатами других исследователей. Ранее было показано [13], что СМД анти-IFN- $\gamma$  стимулировали гуморальный иммунный ответ, в том числе на фоне иммуносупрессии и в условиях введения минимальных доз антигена: повышали функциональную активность антителообразующих клеток в селезенке и титры гемагглютининов в сыворотке; активизировали функцию Т-эффекторов. По окончании курса терапии противовирусными препаратами была выявлена [10] тенденция к стимуляции синтеза IgM, IgA и IgG, а положительный клинический эффект противовирусной терапии сопровождался смещением баланса Th1-, Th2-цитокинов в сторону Th1, а также усилением продукции IgG. Это косвенно подтверждает известную роль специфических антител против вируса КЭ, необходимых для его элиминации наряду с клеточными механизмами противовирусной защиты.

Таким образом, у больных II группы при комплексном лечении анаферона с первых дней острого периода заболевания не отмечено нарушения выработки IgM и IgG, напротив, у пациентов с ОФ отмечено достоверное нарастание титра IgM ко 2-й нед заболевания по сравнению с аналогичными показателями у больных с ОФ I группы. Несмотря на отсутствие различия сроков регресса лихорадочного периода, санации СМЖ, менингеальных и очаговых симптомов у больных КЭ обеих групп, выявлено опережение на 1 мес нормализации показателей СВД, ГВС, ННС у больных с ЛФ и МФ II группы по сравнению с динамикой аналогичных показателей у больных I группы. Нежелательных побочных явлений, требующих отмены анаферона или изменения в схеме лечения, не отмечено ни в одном случае, что указывает на безопасность препарата. Изменений со стороны периферической крови в динамике наблюдения выявлено не было.

Многолетний опыт однократного введения высокотитрованного ОИГ позволяет останавливать прогрессирующее инфекционное процесса

на стадии развития очаговых синдромов и уменьшать ( $p < 0,05$ ) сроки клинических проявлений заболевания [7], а комплексное назначение анаферона в течение 2 нед наряду со сбалансированным иммунным ответом будет способствовать активизации клеточных механизмов противовирусной защиты, что и обуславливает полученные преимущества.

## **Выводы**

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Среди больных обеих групп с МФ и ОФ преобладали лица мужского пола; выявлено преобладание лиц с отсутствием укуса клеща и поздняя обращаемость; снижение удельного веса вакцинированных и получивших предварительную серопротективную. Среди больных с ОФ преобладали лица старшего возраста.

2. У пациентов КЭ обеих групп отмечено закономерное снижение титра IgM и нарастание ( $p < 0,05$ ) титра IgG к концу 1-го мес острого периода. У больных обеих групп с ОФ выявлено увеличение ( $p < 0,05$ ) срока перехода с синтеза IgM на синтез IgG. У больных II группы с ОФ на 2-й нед заболевания выявлено преобладание титра IgM по сравнению с аналогичными показателями у больных с ОФ I группы.

3. У больных II группы с ЛФ и МФ установлено опережение на 1 мес ( $p < 0,05$ ) нормализации показателей СВД, ГВС, ННС по сравнению с нормализацией аналогичных показателей у больных I группы. У пациентов II группы с ЛФ их нормализация наступила к концу 1-го, а с МФ — к концу 2-го мес после острого периода заболевания. Через 2 мес положительная динамика СВД и ННС ( $p < 0,05$ ) наблюдалась только у больных с ОФ II группы.

4. Полученные у больных с разными формами КЭ преимущества 2-недельного курса анаферона при начале его одновременно с однократным применением ОИГ с высоким титром антител к ВКЭ в дозе, варьирующей в зависимости от степени тяжести клинических проявлений ОКЭ и массы тела, позволяют широко рекомендовать анаферон в комплексном лечении больных КЭ.

Литература

1. Бедарева Т.Ю., Попонникова Т.В., Пиневиц О.С. и др. // Современ. науч. и приклад. аспекты клещевого энцефалита: Материалы Всерос. науч. конф. М., 2007. С. 17–18.
2. Ильченко Т.Э., Быстрицкий Л.Д., Билалова Г.П. и др. Фармакоэкономические аспекты оптимизации лекарственной помощи населению // Современ. науч. и приклад. аспекты клещевого энцефалита: Материалы Всерос. науч. конф. М., 2007. С. 51–52.
3. Конев В.П., Кветкова Э.А. Патоморфоз экспериментального клещевого энцефалита на фоне лечения биологически активными препаратами // Материалы науч. конф. «Природно-очаговые болезни человека». Омск, 1996. С. 76–86.
4. Леонова Г.Н., Майстровская О.С., Исачкова Л.М., Крылова М.Б. Экспериментальная оценка эффективности специфического иммуноглобулина при воздействии разных по вирулентности штаммов вируса клещевого энцефалита // Материалы науч. конф. «Природно-очаговые инфекции в России: современная эпидемиология, диагностика, тактика защиты населения». Омск, 1998. С. 38–39.
5. Надеждина М.В. Иммуноглобулин в лечении острых форм клещевого энцефалита // Лечение нервных болезней. 2000. № 4. С. 22–25.
- 6.
7. Надеждина М.В., Боголюбова Л.А., Колотвинова С.А. (Nadezhdina M.V., Bogolyubova L.A., Kolotvinova S.A.) Application of Russian and Austrian human tick-borne encephalitis immunoglobulin for prophylactic and therapeutic purposes // Abstr. of Symposium on the Pathogenesis and Management of Tick-Borne Diseases. Vienna, Austria. 1998. P. 15.
8. Надеждина М.В., Топоркова М.Г., Дуганов А.В. Десятилетний опыт применения нового метода введения иммуноглобулина в остром периоде клещевого энцефалита // Современ. науч. и приклад. аспекты клещевого энцефалита: Материалы Всерос. науч. конф. М., 2007. С. 85–87.
9. Пат. 2173171 РФ. Способ лечения больных клещевым энцефалитом / М.В. Надеждина. Заявитель и патентообладатель — 2000122258/14; заявл. 22.08.00; опубл. 10.09.01 // Бюл. № 25. 4 с.
10. Подойникова Е.В. Получение гомологичного гаммаглобулина для лечения и профилактики клещевого энцефалита и испытание его в клинике и эпидемиологическом опыте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 1972. 16 с.
11. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Моргацкий Н.В. и др. Опыт лечения клещевого энцефалита у детей // Современ. науч. и приклад. аспекты клещевого энцефалита: Материалы Всерос. науч. конф. М., 2007. С. 112–114.
12. Субботина Л.С. Экспериментальные обоснования возможностей использования сыворотки крови естественно иммунизированных животных и человеческого плацентарного гаммаглобулина для профилактики и терапии клещевого энцефалита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Свердловск, 1967. 20 с.
13. Субботина Л.С., Белявская Н.А., Матюхина Л.В. и др. О возможности формирования персистенции вируса клещевого энцефалита в условиях лечебного применения серопрепаратов // Эпидемиология, диагностика и профилактика вирусных инфекций. Свердловск, 1986. С. 110–116.
14. Шерстобоев Е.Ю., Масная Н.В., Чуринов А.А. и др. Иммунотропные эффекты потенцированных антител к интерферону-гамма человека // Бюл. эксперим. биологии. 2002. Прил. 4. С. 79–82.
15. Юшков В.В., Юшкова Т.А., Ларионов А.С. Этиопатогенетическая фармакотерапия вирусного клещевого энцефалита // Уральский мед. журн. 2005. № 2. С. 38–43.
16. Baron S., Tying S.K., Fleischmann W.R. Jr. et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications // JAMA. 1991. V. 266. № 10. P. 1375–1383.