

Н.В. Скрипченко, Н.В. Моргацкий, Г.П. Иванова, О.А. Аксенов, М.В. Иванова, В.В. Карасев, Н.Ф. Пульман, А.А. Вильниц, Е.А. Мурина, Е.Ю. Горелик

НИИ детских инфекций Росздрава, Санкт-Петербург

Современные возможности экстренной неспецифической профилактики клещевого энцефалита у детей

В ОРИГИНАЛЬНОЙ СТАТЬЕ ОПИСАН НОВЫЙ ПОДХОД К ЭКСТРЕННОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА, ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗЛИЧНОЙ ТАКТИКИ ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У 403 ПАЦИЕНТОВ, ОБРАТИВШИХСЯ В СТАЦИОНАР ЗА ПОМОЩЬЮ ПОСЛЕ УКУСА КЛЕЩА. ОПРЕДЕЛЕНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕРОПРОФИЛАКТИКИ У 361 РЕБЁНКА. РАЗРАБОТАНА ТАКТИКА ЭКСТРЕННОЙ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ С ПОМОЩЬЮ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА АНАФЕРОН ДЕТСКИЙ, И ДОКАЗАНА ЕЁ ЭФФЕКТИВНОСТЬ У 82 ДЕТЕЙ. ОБОСНОВАНЫ ПРЕИМУЩЕСТВА ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИКУ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕД СЕРОПРОФИЛАКТИКОЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ, ДЕТИ, ПРОФИЛАКТИКА, КЛЕЩ, АНАФЕРОН

Контактная информация:

Скрипченко Наталья Викторовна
доктор медицинских наук,
профессор, заместитель директора
НИИ детских инфекций Росздрава
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, д. 9,
тел. (812) 234-10-38
Статья поступила: 06.11.2006 г.,
принята к печати: 12.01.2007 г.

Среди природно-очаговых заболеваний особое место занимает клещевой энцефалит (КЭ), отличающийся разнообразием клинических проявлений, нередкой хронизацией заболевания (до 20%) и возможностью летальных исходов (1,4–9%), частота которых зависит как от дозы попавшего в организм вируса и его серотипа, характера иммунного ответа макроорганизма, адекватности лечения, так и от эффективности экстренной профилактики. В настоящее время общепризнано, что основой борьбы с клещевым энцефалитом является вакцинопрофилактика. Однако, учитывая, что в разных регионах страны уровень заболеваемости различный (от 1,5 на 100 тыс населения в Санкт-Петербурге до 39 на 100 тыс населения в Томской области), то и настороженность в отношении клещевого энцефалита населения и процент охвата прививками населения значительно колеблется в зависимости от эндемичности региона [3, 7, 15]. В то же время, вне зависимости от распространённости клещевого энцефалита, незыблемым остается постулат о необходимости проведения экстренной профилактики, осуществляемой после укуса клеща. В России в течение нескольких десятков лет для этой цели применяется пассивная иммунизация гомологичным противоклещевым иммуноглобулином [3, 8]. Противоклещевой иммуноглобулин отечественного производства представляет собой фракцию белка, выделенную из сыворотки или плазмы иммунизированных доноров, которая содержит антитела к вирусу клещевого энцефалита в титре 1/80–1/160. Введение препарата рекомендуется не привитым детям и взрослым в течение 72 ч после присасывания клеща в дозе 0,1 мл на кг массы тела внутримышечно (максимально – 8,0 мл). Австрийский противоклещевой иммуноглобулин (ФСМЕ-БУЛИН), содержащий антитела к вирусу КЭ в дозе 1/640, назначается в дозе 0,05 мл на кг массы тела – до посещения леса, в дозе 0,1 мл на кг массы тела в течение 48 ч после укуса клеща и в дозе 0,2 мл на кг массы тела в течение 96 ч после укуса клеща [3, 5, 14].

Scripchenko N.V., Morgatskiy N.V., Ivanova G.P., Aksenov O.A., Ivanova M.V., Karasev V.V., Pulman N.F., Vilnits A.A., Murina E.A., Gorelik E.Y.

Research Institute of Childrens Infections Diseases,
Roszdrav, St.Petersburg

**Contemporary possibilities
of extra nonspecific prophylaxis
of tick-born encephalitis
in children**

THE PRESENT ARTICLE CONTAINS NEW ACCESS TO ENCEPHALITIS. RESULTS OF DIFFERENT TACTICS OF EXTRA NONSPECIFIC PROPHYLAXIS OF TICK-BORN USED IN 403 PATIENTS, WHO APPLIED TO HOSPITALS FOR HELP AFTER TICK BITE. EFFICACY OF SEROPROPHYLAXIS IN 361 CHILD MEASURED. TACTICS OF EXTRA CHEMOPROPHYLAXIS WITH THE HELP OF ANTIVIRAL PREPARATION ANAFERON INFANTILE WAS OFFERED AND ITS EFFICIENCY WAS PROVED IN 82 CHILDREN. ADVANTAGES OF PRACTICAL APPLIANCE OF CHEMOPROPHYLAXIS TO SEROIMMUNITY WERE VALIDATED.

KEY WORDS: TICK-BORN ENCEPHALITIS, CHILDREN, PROPHYLAXIS, TICK, ANAFERON

Однако применение противоклещевого иммуноглобулина в качестве профилактического средства имеет ряд отрицательных сторон:

- инвазивный (внутримышечный) путь введения;
- ограниченный срок применения: после присасывания клеща отечественный препарат должен быть введен в течение первых 72 ч, австрийский – 96 ч;
- введение препарата противопоказано пациентам с предшествующими аллергическими реакциями на введение белковых препаратов крови;
- возможность развития аллергических реакций;
- существует вероятность заражения прионовыми болезнями и вирусом гепатита С (серонегативные доноры);
- введение чужеродных антител может угнетать или пролонгировать синтез собственных антител;
- в связи с высокой молекулярной массой противоклещевой иммуноглобулин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и совсем не проникает внутрь клетки;
- при внутримышечном введении до 70% противоклещевого иммуноглобулина разрушается, в связи с чем в кровоток поступает недостаточное для эффективной нейтрализации антигена количество специфических антител [4, 9, 13, 17].

В настоящее время общепризнано, что препарат имеет высокую себестоимость и недостаточную эффективность [3, 5, 9, 11, 13]. По данным клиники нейроинфекций НИИ детских инфекций, за период 1995–2005 гг. среди детей, больных клещевым энцефалитом, в 15–22% случаев с профилактической целью вводился противоклещевой иммуноглобулин в первые 72 ч от укуса клеща [5, 6, 10, 12]. Все вышесказанное свидетельствует о том, что, безусловно, тактика экстренной профилактики должна быть дифференцированной с учётом эндемичности региона. Вероятно, только в зоне с высокой заболеваемостью клещевым энцефалитом укус любого клеща следует рассматривать как укус клеща, потенциально инфицированного вирусом клещевого энцефалита, и этот факт является основанием для немедленного введения высоких доз гомологичного иммуноглобулина для нейтрализации вируса клещевого энцефалита [3, 8]. Тогда как в регионах с единичными случаями заболевания при укусе клеща серопротекцию, бесспорно, целесообразно проводить после обследования клеща на инфицированность вирусом клещевого энцефалита. Ограниченность сроков введения противоклещевого иммуноглобулина (в течение 72 ч после присасывания клеща), доказательства ключевой роли интерферонов в обеспечении противовирусной защиты послужило основанием для разработки иных подходов к экстренной профилактике.

В последние годы в России в качестве средства профилактики клещевого энцефалита начали применять индукторы интерферонов [3, 5, 13, 17]. Так, в Санкт-Петербурге с 2002 г. по настоящее время среди взрослого населения (лицам старше 18 лет) в профилактических целях после укуса клеща применяют препарат йодантипирин, который обладает противовирусной, иммуностимулирующей и интерферогенной активностью (является индуктором альфа и бета интерферонов), стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет, снижает проницаемость мембран, тормозя проникновение вируса в клетку и его репродукцию [7]. Йодантипирин назначается после присасывания клеща по схеме в разовой дозе: 2 дня – по 300 мг, 2 дня – по 200 мг, 5 дней – по 100 мг 3 раза в сут. Препарат рекомендуется также к применению в течение всего периода пребывания в эндемичном очаге в дозе 200 мг 3 раза в сут. По материалам Территориального Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потреби-

телей и благополучия человека по Санкт-Петербургу, в 2004 г., на территории города заболеваемость клещевым энцефалитом среди лиц, получивших с профилактической целью противоклещевой иммуноглобулин составила 0,1%, а на фоне профилактики йодантипирином – также 0,1%, что свидетельствует о равнозначной эффективности этих способов экстренной профилактики у взрослых [4]. Однако, препарат йодантипирин не разрешен для применения в педиатрии, что определило актуальность поиска медикаментозных средств, которые могут быть альтернативой серопротекции для предупреждения клещевого энцефалита у детей.

Целью данного исследования явилась отработка тактики экстренной неспецифической профилактики клещевого энцефалита у детей и оценка её эффективности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В 2003 году ввиду низкой эффективности серопротекции клещевого энцефалита у детей авторами предложена тактика химиопротекции заболевания путем применения препарата анаферон детский (производитель препарата ООО «НПФ Материя Медика Холдинг», Москва, регистрационный Номер 000372/-2001) [Патент № 2281784 от 20.08.06г «Способ предупреждения клещевого энцефалита у детей» Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Железникова Г.Ф., Иванова Г.П. Приоритет № 200511576 от 20.04.05г.]. Выбор препарата обусловлен как особенностями патогенеза клещевого энцефалита (возможность длительной персистенции возбудителя в клетках, незавершенный фагоцитоз, цитопатическое действие вируса через апоптоз, угнетение функциональной активности Т лимфоцитов, интерфероновый дефицит, особенно альфа и гамма, позднее антителообразование, возможность развития аутоиммунных процессов, так и фармакологической активностью анаферона (обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием, является смешанным индуктором Th1 и Th2 типа иммунного ответа с преобладанием индукции Th1, активирует функцию Т эффекторов и индуцирует образование эндогенных интерферонов α , β , и преимущественно, γ , усиливает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов; повышает продукцию антиген-специфических антител, снижает концентрацию вируса в пораженных тканях). Анаферон детский – противовирусный препарат, содержащий аффинно очищенные антитела к интерферону γ в сверхмалых дозах. Препарат, рекомендован для профилактики и лечения ОРВИ, рецидивирующего крупа. Преимуществом анаферона является то, что препарат не вызывает привыкания, не отмечено побочных эффектов, разрешен к использованию у детей с 6 мес.

Под наблюдением находилось 403 ребёнка в возрасте от 2 до 17 лет, обратившихся в НИИ детских инфекций и ДИБ № 3 по поводу укуса клеща. Во всех случаях при обращении в стационар по необходимости удаляли клеща и направляли его в городскую вирусологическую лабораторию для исследования на предмет инфицирования вирусом клещевого энцефалита и иксодовым клещевым боррелиозом. Препарат анаферон детский был назначен 82 детям, обратившимся по поводу укуса клеща (основная группа). Группу сравнения составил 321 пациент которым с профилактической целью был введен внутримышечно отечественный низкотитражный противоклещевой иммуноглобулин в общепринятых дозах.

Детям основной группы Анаферон назначался внутрь вне зависимости от приёма пищи в дозе: в возрасте до 11 лет по 1 табл. 3 раза в сут, а старше 12 лет – по 2 таблетки 3 раза в день в течение 21 дня (инкубационный пе-

риод клещевого энцефалита). Подавляющему числу детей (61%) препарат был назначен на 2-е сут, 23% детей – на 3-и сут, в 8,5% случаев – в 1-е сут, в 7,3% – позже 4 сут, когда они обратились за помощью в стационар по поводу укуса клеща. У 8 из 82 детей основной группы в клеще методом ИФА был обнаружен антиген вируса клещевого энцефалита, который выявлялся и в крови ребёнка. При обследовании клещей, снятых с детей из группы сравнения, у 39 в клеще методом ИФА обнаружен вирус клещевого энцефалита с последующим определением его в крови.

Лабораторная диагностика детей, укушенных инфицированных клещом, основывалась на исследовании крови методами ИФА специфических иммуноглобулинов М и G класса и антигена вируса методом ПЦР, а также модифицированной реакцией связывания комплемента с использованием диагностикумов системы «Вектор-Бест» с выявлением, как антител, так и антигена. Исследование проводили при первом обращении, через 1, 3, 6 мес и 1 год после укуса клеща. Уровень системных интерферонов α и γ определяли при первичном обращении и через 1 мес. Клинико-лабораторное катamnестическое наблюдение за детьми проводили в течение 3-х лет на базе поликлинического отделения НИИ детских инфекций Росздрава.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Благодаря проведённому исследованию выявлено, что среди детей основной группы, никто не заболел клещевым энцефалитом (табл. 1). В то время как в группе сравнения клещевым энцефалитом заболело 6 (15,3%) детей. Представленные данные свидетельствуют о том, что, применяемый с профилактической целью анаферон детский, обладает выраженным протективным действием. Не исключено, что, поскольку от скорости включения системы интерферона в процесс противовирусной защиты организма зависят течение и исход заболевания, то отсроченная или сниженная продукция эндогенных интерферонов может способствовать развитию болезни. Применение анаферона в терапевтической дозе в течение инкубационного периода способствует непрерывной активации интерфероногенеза и элиминации вируса. Низкая защитная эффективность противоклещевого иммуноглобулина, вероятно, обусловлена недостаточным содержанием вводимых специфических антител.

В ходе исследования также установлено эффективное противовирусное действие анаферона в отношении вируса клещевого энцефалита (табл. 2).

Только у 1 пациента основной группы через месяц после укуса клеща был выявлен методом ПЦР антиген вируса клещевого энцефалита. Этому ребёнку было рекомендовано продолжить приём препарата в тех же дозах в течение ещё 4 нед. В дальнейшем при мониторинговом молекулярно-генетическом исследовании крови данного пациента вирус клещевого энцефалита не определялся. Обращало на себя внимание, что, несмотря на обнаружение у этого ребёнка антигена вируса, он не заболел клещевым энцефалитом. Переносимость препарата анаферон во всех случаях была хорошей, побочных эффектов не выявлено.

В тоже время у детей, получивших противоклещевой иммуноглобулин с профилактической целью, антиген вируса клещевого энцефалита был выявлен у 44% детей при обследовании через месяц, у 10,1% – через 2 мес, у 5,1% – через 6 мес. Причём 6 детей заболели клещевым энцефалитом. У 3 была диагностирована лихорадочная форма заболевания, у 2 – менингеальная, у 1 – очаговая. Во всех случаях наблюдалось тяжёлое течение заболевания.

анаферон

детский

ИММУНОМОДУЛЯТОР С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ



Действующее
вещество —
антитела
к γ -интерферону
человека
в сверхмалых
дозах

применяется при гриппе
и других ОРВИ,
для профилактики
бактериальных осложнений
**у детей, в том числе
младшего возраста**



НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФИРМА
Материя Медика Холдинг

Лицензия № 42/224/2002

Россия, 127473, г. Москва, 3-ий Самотечный пер., дом 9.

Тел./факс: [495] 684-43-33.

E-mail: medicina@materiamedica.ru

www.anaferon.ru • www.materiamedica.ru

Таблица 1. Клиническая эффективность различных методов профилактической клещевого энцефалита

Тактика профилактики	Число детей, укушенных клещом		Число заболевших (n / %)
	Всего (n)	в том числе укушенных инфицированным клещом (n)	
Химиопрофилактика (анаферон)	82	8	0
Противоклещевой иммуноглобулин	321	39	6 / 15,3

Таблица 2. Влияние различных методов профилактики клещевого энцефалита на длительность вирусемии

Тактика профилактики	Антигенемия вируса клещевого энцефалита (ПЦР)		
	Через 1 мес (n / %)	Через 2 мес (n / %)	Через 6 мес (n / %)
Химиопрофилактика (анаферон), n=8	1 / 12,5	0	0
Противоклещевой иммуноглобулин, n=39	17 / 44	4 / 10,1	2 / 5,1

Таблица 3. Динамика интерферонотенеза при различной тактике профилактики клещевого энцефалита

Тактика профилактики	Интерферон α (МЕ/мл)		Интерферон γ (МЕ/мл)	
	До	После применения препарата	До	После применения препарата
Химиопрофилактика (анаферон), n=24	5,9 $\pm$ 0,07	5,5 $\pm$ 0,08	1,6 $\pm$ 0,05	30,6 $\pm$ 0,12
Противоклещевой иммуноглобулин n=26	8,8 $\pm$ 0,06	8,7 $\pm$ 0,07	2,0 $\pm$ 0,04	3,9 $\pm$ 0,05

При изучении интерферонотенеза у детей, укушенных клещом, до и через 1 мес после применения анаферона установлено достоверное возрастание концентрации интерферона γ в крови до 30,6 $\pm$ 0,12 МЕ/мл по сравнению с исходными значениями (1,6 $\pm$ 0,05 МЕ/мл). В то время как в группе сравнения после применения противоклещевого гаммаглобулина динамика интерферона не наблюдалась (табл. 3). Возможно, благодаря значительному повышению концентрации интерферона γ в крови на фоне применения анаферона, возрастает его профилактическая эффективность как за счёт непосредственного противовирусного действия интерферона, так и в связи с активацией различных иммунных реакций.

ВЫВОДЫ

◆ Современные возможности экстренной неспецифической профилактики клещевого энцефалита у детей свя-

заны с применением после укуса клеща противовирусного препарата индуктора интерферона анаферона детского, приём которого рекомендуется в терапевтических дозах в течение 21 дня инкубационного периода.

◆ Экстренная неспецифическая профилактика клещевого энцефалита с помощью препарата анаферон детский является эффективной, безопасной и отличается достоверной экономией финансовых средств, что определяет перспективы её практического использования.

◆ При организации мероприятий по профилактике клещевого энцефалита, особенно в регионах со sporadicческой заболеваемостью, следует отдавать предпочтение химиопрофилактике, что позволяет существенно упростить систему организации и проведения экстренной профилактики пострадавшим от укусов клещей, предотвратить риск осложнений, связанных с парентеральным введением донорского противоклещевого иммуноглобулина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики // Вопросы вирусологии. 2005. — № 3. — С. 32–36.
2. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. — Новосибирск, 2001. — 359 с.
3. Исаева М.П., Леонова Г.Н., Кожемяко В.Б. с соавт. Апоптоз как механизм цитопатического действия вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. — 1998. — № 4. — С. 182–186.
4. Клещевой энцефалит у детей: клиника, патогенез, терапия и профилактика. Пособие для врачей. — СПб, 2005. — 51 с.
5. Моргацкий Н.В., Скрипченко Н.В., Железникова Г.Ф. с соавт. Новые подходы к химиопрофилактике и лечению клещевого энцефалита. Материалы Всероссийской научной конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии 2005». — СПб., 2005. — 85 с.
6. «Об организации мероприятий по профилактике клещевого энцефалита и исходов клещевых боррелиозов в Санкт-Петербурге». Распоряжение Правительства СПб комитета по здравоохранению №131-р/5 от 13.04.2005
7. Приказ МЗ СССР №141 от 9.04.1990г «О дальнейшем совершенствовании мероприятий по профилактике клещевого энцефалита»
8. Ратникова Л.И., Тер-Багдасарян Л.В., Миронов И.Л. Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 5. — С. 41–45.
9. Скрипченко Н.В. Инфекционные заболевания нервной системы у детей: проблемы, поиски, решения. Нейроиммунология. — 2004. — Т.2; № 1. — С. 12–20.
10. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Зинченко А.П., Моргацкий Н.В. Клещевой энцефалит у детей: проблемные вопросы. Материалы Всероссийской НПК «Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии и нейрохирургии». — СПб., 2003. — С. 214–215
11. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н., Моргацкий Н.В. Особенности клещевого энцефалита у детей // Инфекционные болезни. — 2004. — Т. 2, № 3. — С. 5–11.
12. Устинова О.Ю., Малиновская В.В., Волегова Г.М. Сопоставление клинико-лабораторных показателей при различных методах специфической терапии острого клещевого энцефалита // Журнал инфекционной патологии. — 1996. — Т. 3, № 4. — С. 72–77.
13. Roggendorf M., Lenz P, Fielder M et al. Comparison of clinical course of tick borne encephalitis with and without administration of specific TBE-Immunoglobulin. // Proceedings of 4th International Potsdam Symposium on Tick-Borne Diseases: Tick-Borne Encephalitis and Lyme Borreliosis, 1997, Pabst Scientific Publishers.
14. Roos K.L.: Encephalitis. Neurologic Clinics. — 1999. — V. 17, № 4. — P. 813–833.
15. Schellinger P. D. et al.: Poliomyelitic-like illness in central European encephalitis // Neurology. — 2000. — V. 55, № 2. — P. 892–899.
16. Waldvogel K., Bossart W., Huisman T. et al Severe tick-borne encephalitis following passive immunization // Eur J Pediatr. — 1996. — № 155. — P. 775–779
17. Whitley R., Kimberlin D: Viral encephalitis // Pediatr. Rev. — 1999. — V. 20, № 6. — P. 192–198.