

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

РОЛЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ

ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», г. Санкт-Петербург

В структуре нейроинфекций у детей до 18% приходится на клещевые инфекции, среди которых до 27% составляет клещевой энцефалит, до 58% - иксодовый клещевой боррелиоз, 2% - моноцитарный эрлихиоз, в 13% случаев имеет место клещевая микст-инфекция [9]. Клещевой энцефалит отличается 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 основной борьбы с клещевым энцефалитом является вакцинопрофилактика. Однако, учитывая, что в разных регионах страны уровень заболеваемости различный (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 % его охвата прививками значительно колеблется в зависимости от эндемичности региона. [3,7,15]. В то же время вне зависимости от распространенности 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 оте-

чественного 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 часов после присасывания клеща внутримышечно в дозе 0,1 мл на кг массы тела (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 часов после укуса клеща и в дозе 0,2 мл на кг массы тела в течение 96 часов после укуса клеща [3,5,14]. Однако применение противоклещевого иммуноглобулина в качестве профилактического средства имеет ряд отрицательных сторон: во-первых, инвазивный (внутримышечный) метод введения; во-вторых – ограниченные сроки применения: после присасывания клеща для отечественного препарата сроки не превышают 72 часов, а для австрийского – 96 часов; в-третьих, введение противопоказано пациентам с предшествующими аллергическими реакциями на введение белковых препаратов крови; в-четвертых, после его введения возможно развитие аллергических реакций; в-пятых, существует вероятность заражения прионовыми болезнями и вирусом гепатита С (серонегативные доноры); в-шестых, введение чужеродных антител может угнетать или пролонгировать синтез собственных антител; в-седьмых, противоклещевой иммуноглобулин в связи с высокой молекулярной массой плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и совсем не проникает внутрь клетки; в- восьмых, в мышцах 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 эффектив-

ность [3,5,9,11,13]. По данным клиники нейронных инфекций НИИ детских инфекций за период 1995-2009 гг. среди детей, больных клещевым энцефалитом, в 15-21% случаев с профилактической целью вводился противоклещевой иммуноглобулин в первые 72 часа от укуса клеща [5,6,10,12].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что, безусловно, тактика экстренной профилактики должна быть дифференцированной с учетом 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 серопротективную, бесспорно, целесообразно проводить после обследования клеща на инфицированность вирусом клещевого энцефалита. Ограниченность сроков введения противоклещевого иммуноглобулина (в течение 96 часов после присасывания клеща), высокая вероятность инфицирования микст-клещевой инфекцией, доказательства ключевой роли интерферонного дефицита в обеспечении противовирусной защиты послужило основанием для разработки новых подходов к неспецифической профилактике клещевого энцефалита.

В последние годы в России в качестве средства профилактики клещевого энцефалита начали применять индукторы интерферонов [3,5,13,17]. Так, в г. 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 интерферонной активностью, является индуктором альфа и бета – интерферона, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет, снижает

проницаемость мембран, тормозит 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 сутки. Препарат рекомендуется также к применению в течение всего периода пребывания в эндемичном очаге в дозе 200 мг 3 раза в сутки. По материалам Территориального Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Санкт-Петербургу в 2008 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 профилактики у взрослых [4]. Однако препарат йодантипирин не разрешен для применения в педиатрии из-за своего качественного состава, что определило актуальность поиска медикаментозных средств, которые могут быть альтернативой серопротективной для предупреждения клещевого энцефалита у детей.

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

Материалы и методы. В 2003 году ввиду низкой эффективности серопротективной профилактики клещевого энцефалита у детей, авторами предложена тактика неспецифической химиопротективной профилактики 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 клет-

ках, 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 α -, β -, но, преимущественно, γ -интерферона, 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 гамма-интерферону в сверхмалых дозах (в гомеопатических разведениях). Препарат рекомендован для профилактики и лечения ОРВИ, рецидивирующего крупы. Преимуществом анаферона является то, что препарат не вызывает привыкания, не отмечено побочных эффектов, разрешен к использованию у детей с 6 мес.

Под наблюдением находилось 697 детей 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 вирусологическую лабораторию для исследования на предмет инфицирования вирусом клещевого энцефалита и иксодовым клещевым боррелиозом. Препарат анаферон детский был назначен 357 детям, обратившихся по поводу укуса клеща (основная группа). Группу сравнения составили 340 пациента, которые также после укуса клеща обратились в стационар и которым с профилактической целью был введен внутримышечно отечественный низкотитражный противоклещевой иммуноглобулин в общепринятых дозах. Детям основной группы Анаферон назна-

чался внутрь вне зависимости от приема пищи в дозе: в возрасте до 11 лет по 1 табл. 3 раза в день, а старше 12 лет – по 2 табл. 3 раза в день в течение 21 дня (инкубационный период клещевого энцефалита). Подавляющему числу детей (64%) препарат был назначен на 2-е сутки, реже 28% детей – на 3-и сутки, в 6% случаев – в 1-е сутки, в 2% - позже 4-х суток, когда они обратились за помощью в стационар по поводу укуса клеща. Из 357-и детей основной группы у 39-и - в клеще методом ИФА был обнаружен антиген вируса КЭ, который выявлялся и в крови ребенка. При обследовании клещей, снятых с детей из группы сравнения, у 45-и – 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 полимеразной цепной реакции, 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 системного интерферона альфа и гамма-типов определяли методом количественной гемадсорбции с конечным ферментным тестированием с использованием культуры клеток при первичном обращении и через 1 мес. Клинико-лабораторное катamnестическое наблюдение за детьми, взятых в исследование, проводили в течение 3-х лет на базе поликлинического отделения НИИ детских инфекций.

Результаты исследования и их обсуждение.

Благодаря проведенному исследованию выявлено, что среди детей, получавших в течение 21 дня с профилактической целью анаферон детский, никто не заболел клещевым энцефалитом (Табл.1).

Таблица 1

Клиническая эффективность различной профилактической тактики клещевого энцефалита

Тактика профилактики	Число детей, укушенных клещом		Число заболевших (n / %)
	Всего (n)	в том числе укушенных инфицированным клещом (n)	
Химиопрофилактика (анаферон)	357	39	0
Противоклещевой иммуноглобулин	340	45	8 / 17.8

В то время как в группе сравнения заболело клещевым энцефалитом 8 детей, что составило 17.8%. 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 заболевания. 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 в крови экзогенно, внутримышечно вводимых специфических антител, необходимых для уничтожения вируса.

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

Таблица 2

Длительность вирусемии при различной тактике профилактики клещевого энцефалита (от числа детей, укушенных инфицированным клещом)

Тактика профилактики	Антигенемия вируса клещевого энцефалита (ПЦР)		
	Через 1 мес (n / %)	Через 2 мес (n / %)	Через 6 мес (n / %)
Химиопрофилактика (анаферон) n = 56	8 / 14,3%	0	0
Противоклещевой иммуноглобулин n = 39	17 / 44 %	4 / 10,1%	2 / 5,1 %

Только у 1 пациента основной группы (14,3%) через месяц после укуса клеща методом ПЦР был выявлен антиген вируса клещевого энцефалита. Этому ребенку было рекомендовано продолжить прием препарата анаферон в тех же дозах в течение 4 недель. В дальнейшем при мониторинговом молекулярно-генетическом ис-

следовании крови данного пациента вирус клещевого энцефалита не определялся. Обращало на себя внимание, что, несмотря на обнаружение у этого ребенка антигена вируса, он не заболел клещевым энцефалитом. Переносимость препарата анаферон во всех случаях была хорошей, побочных эффектов не выявлено.

Тогда как у детей, получивших противоклещевой иммуноглобулин с профилактической целью, процент обнаружения антигена составлял от 44% при обследовании через месяц, 10,1% - через 2 месяца, 5,1% - через 6 мес. Причем 8 детей заболели клещевым энцефалитом, из них у 5-и имела место лихорадочная форма, у 2-х – менингеальная, у 1-го – очаговая. Во всех случаях наблюдалось тяжелое течение заболевания.

При изучении интерфероногенеза у детей, укушенных клещом, до и после применения (через 1 мес) анаферона установлено достоверное возрастание концентрации гамма-интерферона 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).

Таблица 3

Динамика интерфероногенеза при различной тактике профилактики клещевого энцефалита

Тактика профилактики	Альфа-интерферон (МЕ/мл)		Гамма-интерферон (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	$8,8 \pm 0,06$	$8,7 \pm 0,07$	$2,0 \pm 0,04$	$3,9 \pm 0,05$

Возможно благодаря достоверному повышению концентрации гамма-интерферона в крови на фоне применения анаферона возрастает его профилактическая эффективность, как за счет непосредственного противовирусного действия интерферона, так и в связи с активацией различных иммунных реакций.

Помимо достоверно более выраженной клинико-лабораторной эффективности анаферона для профилактики клещевого энцефалита, необходимо отметить и экономическую эффективность предлагаемой тактики профилактики, что представлено на следующем примере расчета стоимости препаратов - противоклещевого иммуноглобулина и анаферона ребенку в возрасте 10 лет, весом 30 кг:

Стоимость профилактики противоклещевого иммуноглобулина (стоимость препарата на март 2009г): 3 дозы = 890 руб

Стоимость профилактики с помощью применения препарата анаферон детский: 60 табл. - 3 упаковки = 490 руб.

Выводы

1. Современные возможности экстренной неспецифической профилактики клещевого энцефалита у детей связаны с применением после укуса клеща противовирусного препарата индуктора интерферона анаферона детского, который рекомендуется вводить внутрь в терапевтических дозах в течение 21 дня инкубационного периода.

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

3. 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики. Вопросы вирусологии 2005; 3; 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; 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 ученых с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии-2005», СПб, 2005,85
6. «Об организации мероприятий по профилактике клещевого энцефалита и иксодовых 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; 41-45.
9. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей. Руководство для врачей.-М.:ОАО «Издательство «Медицина», 2008 – 424 с.
10. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н., Моргацкий Н.В. Особенности клещевого энцефалита у детей. Ж-л «Инфекционные болезни» 2004; Т.2. 3: 5-11.
11. 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; 72-77 .
12. 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 Encefalitis and Lyme Borreliosis. 1997, Pabst Scientific Publishers.
13. Roos K.L.: Encephalitis. Neurologic Clinics.1999; 17(4): 813-833.
14. Schellinger P. D. et al.: Poliomyelitic-like illness in central European encephalitis. Neurology. 2000; 55 (2): 892-899.
15. Waldvogel K., Bossart W., Huisman T. et all Severe tick-borne encephalitis following passive immunization. Eur J Pediat,1996,155,pp.775-779
16. Whitley R., Kimberlin D: Viral encephalitis. Pediatr Rev. 1999; 20 (6): 192-198.