

Этиопатогенетическая фармакотерапия вирусного клещевого энцефалита

В. В. Юшков, Т. А. Юшкова, А. С. Ларионов

ГОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Обоснованность проведения этиопатогенетической фармакотерапии вирусного клещевого энцефалита определена высокой заболеваемостью и риском инвалидизации и летальности.

Выбор препаратов при этой патологии обусловлен особенностью ее иммунопатогенеза (рисунки 1).

Иммунный ответ на внедрение в организм вируса клещевого энцефалита проявляется индукцией интерферона, который, прежде всего, блокирует проникновение вируса в клетки, а не действует непосредственно на вирус. Интерферон активирует натуральные киллеры и цитотоксические лимфоциты (рисунки 2). Динамика реагирования иммунной системы на вирус отражена на рисунке 3.

Вирус клещевого энцефалита, как и большинство вирусов, в последующем нарушает цитогенетический гомеостаз клеток иммунной системы в результате интеграции вирусного генома в геном иммунокомпетентных клеток. Это, в конечном счете, приводит к снижению способности иммунной системы распознавать данный вирус, т. е. развивается дефект процессинга антигена.

Вирус клещевого энцефалита избирательно поражает Т-систему иммунитета, что связывают с размножением возбудителя в тимусе и изменением рецепторных структур Т-лимфоцитов, пораженных вирусом (Кветкова Э. А., Конев В. П. 1996).

Одновременно развивается дисбаланс в Т-системе иммунитета с активизацией аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов, продукцией аутоантител и образованием иммунных комплексов. Это все ведет к развитию аутоиммунного воспаления с последующим повреждением клеток и тканей систем, куда проник вирус клещевого энцефалита и соответствующей манифестацией заболевания (рисунки 4).

Наши исследования показали, что у пациентов с вирусным клещевым энцефалитом имеется дисбаланс иммунной системы и активация аутореактивных Т- и В-лимфоцитов с одновре-

менным дисбалансом нейромедиаторов, т. е. имеются не только нарушения в иммунном статусе, но и во взаимодействии иммунной и центральной нервной систем на уровне нейромедиаторной регуляции (рисунки 5).

Причинами хронизации клещевого энцефалита являются:

- патология иммунного ответа;
- формирование патогенных иммунных комплексов, которые индуцируют массовую деструкцию инфицированных вирусом клеток и клеток, на поверхности которых откладываются комплексы;
- сохранение инфекционной активности вируса в составе иммунных комплексов может, что имеет место при нарушении механизмов деградации иммунных комплексов, увеличивать время циркуляции вируса через протеолитическую систему крови или мононуклеарно-фагоцитарную систему;
- формирование иммунодефицита из-за поражения вирусом клещевого энцефалита иммунокомпетентных клеток;
- низкая авидность штаммов вируса клещевого энцефалита.

Низкая авидность штаммов вируса клещевого энцефалита затрудняет формирование полноценного иммунного ответа. Данные штаммы чаще способствуют развитию острой формы инфекции и возникновению манифестации заболевания в поздние сроки.

Показано, что специфическая серопрофилактика при заражении штаммами низкой авидности либо неэффективна, либо даже повышает заболеваемость клещевого энцефалита. Такие же результаты были получены при проведении серопрофилактики в поздние сроки после инфицирования.

Принципы профилактики и лечения клещевого энцефалита определены на основании знаний об этиологии и патогенезе этого заболевания (Деконенко Е. П., 1998).

Средства, отвечающие принципам этиотропной фармакотерапии клещевого энцефалита,

должны действовать непосредственно на флавивирус, на его репродукцию и, конечно, оказывать вирусцидное или вирусостатическое действие (рисунки 6).

К сожалению, это проблематично, поскольку с позиции доказательной медицины не выявлено средств, избирательно действующих на вирус клещевого энцефалита.

К этиотропным средствам, применяемым для фармакотерапии клещевого энцефалита, относят специфический иммуноглобулин человека против вируса клещевого энцефалита, рибонуклеазу (РНК-азу), препараты интерферона и его индукторы, противовирусные средства.

Имуноглобулин человека против вируса клещевого энцефалита оказывает вируснейтрализующее действие. Связывание возможно только вирионов, находящихся в крови, лимфе и межклеточной жидкости. Затем связанный иммуноглобулином вирус деградирует под действием протеаз крови, через моноцитарно-макрофагальную систему и систему комплемента.

Кроме непосредственного воздействия на вирус, специфический иммуноглобулин опосредует ряд иммунологических реакций: опсонизацию, антителозависимую клеточную цитотоксичность и др.

Следует отметить, что специфический иммуноглобулин не проникает через тканевые и клеточные барьеры, т. е. не действует на вирус, проникший в клетки. Вируснейтрализующее действие специфического иммуноглобулина не проявляется при нарушениях механизмов деградации иммунных комплексов. В этих случаях иммунные комплексы длительное время циркулируют в крови и распадаются с высвобождением инфекционного вируса.

Рисунок 1. Патогенез клещевого энцефалита

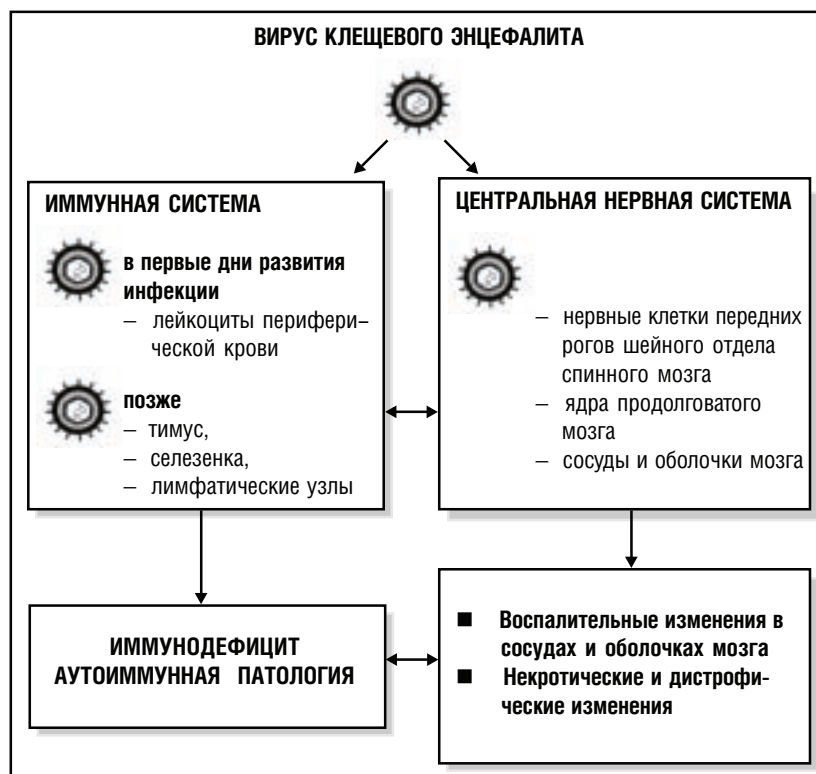
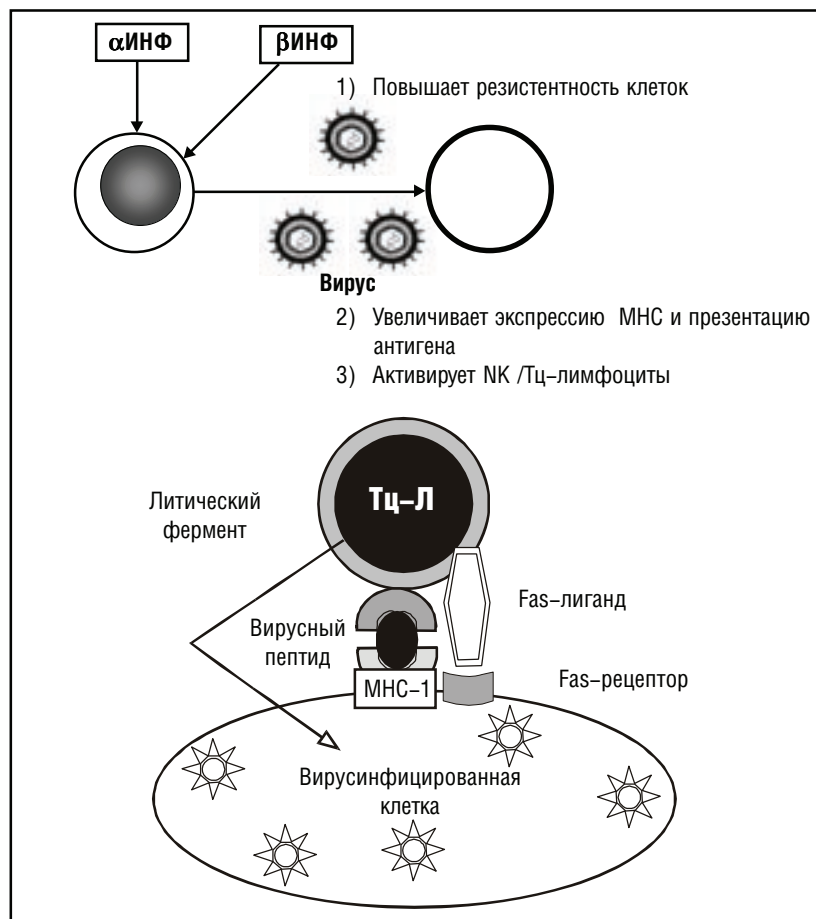


Рисунок 2. Механизм взаимодействия Т-цитотоксического лимфоцита с вирусинфицированной клеткой



Специфический иммуноглобулин слабо связывается с низкоаффинными штаммами вируса клещевого энцефалита.

В больших дозах иммуноглобулин человека против вируса клещевого энцефалита может вызвать специфическую иммуносупрессию.

Иммуноглобулин против клещевого энцефалита человека используется с целью экстренной профилактики и лечения клещевого энцефалита.

С целью профилактики препарат вводят внутримышечно однократно: в возрасте до 12 лет — 1,0 мл; от 12 до 16 лет — 2,0 мл; от 16 лет и старше — 3 мл.

С целью лечения препарат вводят внутримышечно в первые 3 дня по 3 мл с интервалом 10-12 часов. При тяжелых формах заболевания в последующие дни продолжают введение препарата в тех же дозах до падения температуры.

Лечебный эффект наступает через 12-24 ч после введения специфического иммуноглобулина и проявляется снижением температуры тела до нормы, улучшением общего состояния больных, уменьшением головных болей и менингеальных явлений, а иногда их полным исчезновением. Чем раньше вводится гамма-глобулин, тем быстрее наступает лечебный эффект.

Рибонуклеаза (РНК-аза) — ферментный препарат,готавливаемый из тканей поджелудочной железы крупного рогатого скота. Рибонуклеаза проявляет противовирусный эффект за счет ферментативного разрушения вирусной РНК. Она деполимеризует фосфодиэфирные связи нуклеиновой кислоты вируса. Рибонуклеаза задерживает размножение вируса в клетках нервной системы, проникая через гематоэнцефалический барьер. Преимущественно действует на вирус, циркулирующий вне клеток.

Рисунок 3. Динамика реагирования иммунной системы на вирус

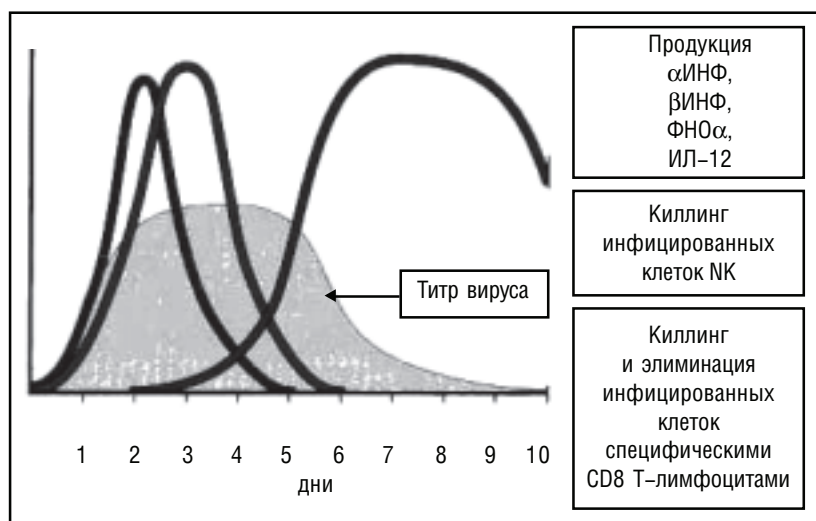
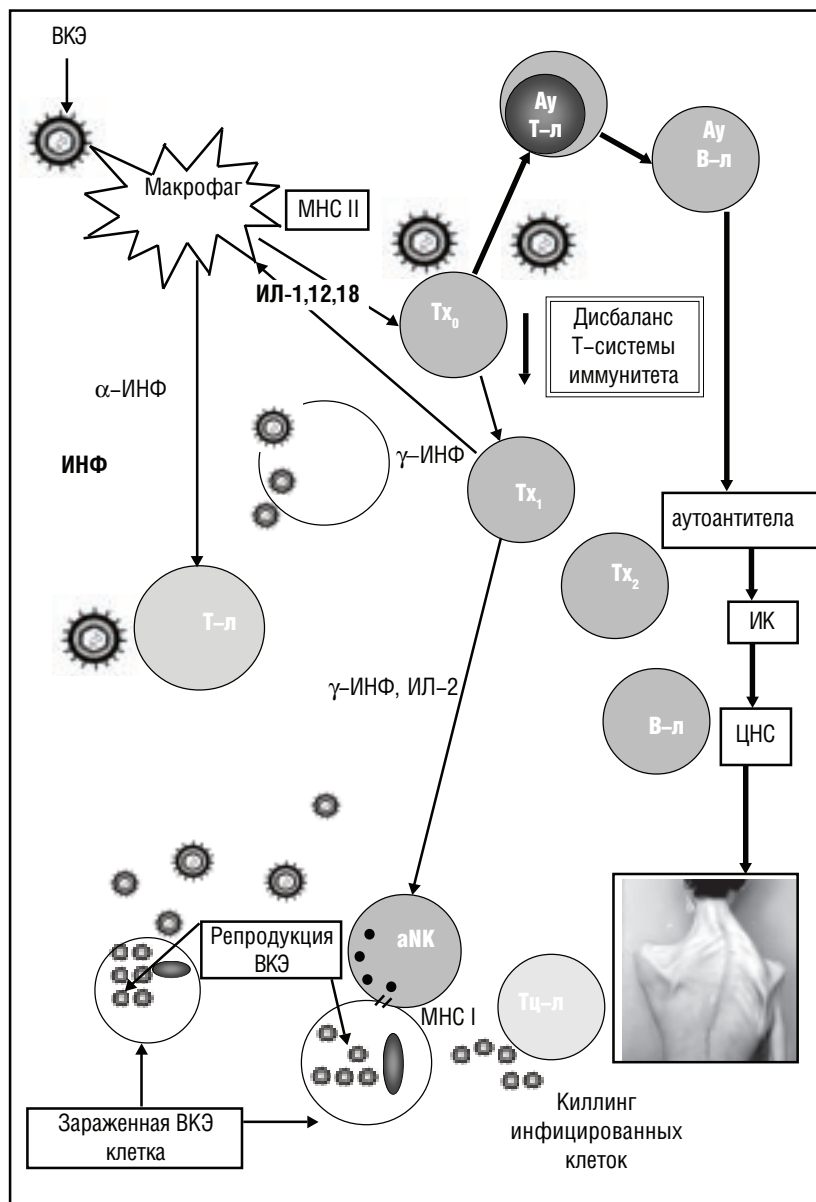


Рисунок 4. Вирусиндуцированный иммунодефицит



Клинически противовирусный эффект рибонуклеазы у пациентов с клещевым энцефалитом проявляется снижением температуры, исчезновением головных и мышечных болей, прекращением тошноты и рвоты, появлением аппетита, быстрой нормализацией состава спинномозговой жидкости. Большим преимуществом РНК-азы перед специфическим иммуноглобулином является хорошая проницаемость ее через гематоэнцефалический барьер. Известно, что вируснейтрализующие антитела не проникают в ликворные пространства мозга, и вирус, защищенный гемато-энцефалическим барьером, продолжает размножаться в нервных клетках.

Препараты **интерферона**, несмотря на общепринятое мнение, что им присуще противовирусное действие, по-видимому, таковыми не являются. Прямых доказательств, что интерфероны влияют на процессы репликации вируса клещевого энцефалита, нет. К тому же, интерфероны не обладают вирусспецифичностью, т. е. не действуют только на определенный вид вирусов. Более того, в литературе встречаются противоречия. В частности, *Коротяев А. И и Бабичев С. А. (1998)* в одном абзаце утверждают, что «интерфероны не действуют непосредственно, на вирусы», а затем указывают, что «интерфероны блокируют процесс внутриклеточного размножения вируса». Отсутствие доказательной базы о клинической противовирусной эффективности интерферонов при клещевом энцефалите не позволяют согласиться с утверждением, что имеются теоретические предпосылки, обосновывающие этиотропный эффект интерферонов при данном заболевании.

Рисунок 5. Характеристика состояния иммунной и нервной систем больных клещевым энцефалитом (Юшкова Т. А, 1998)

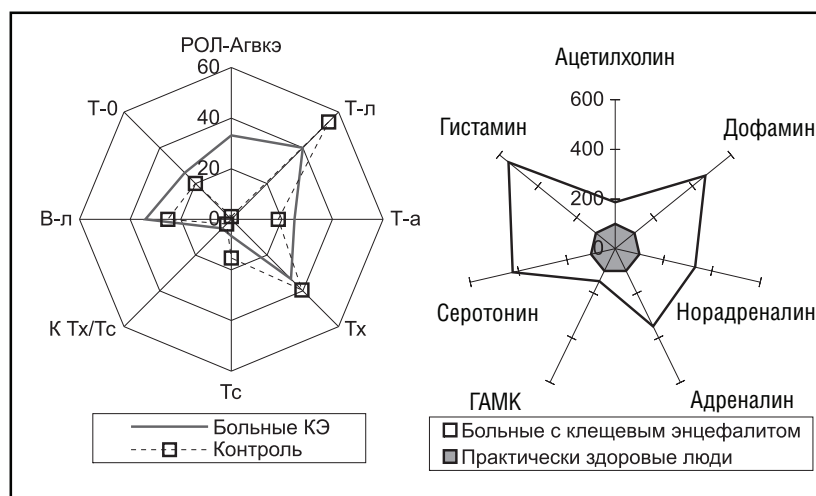
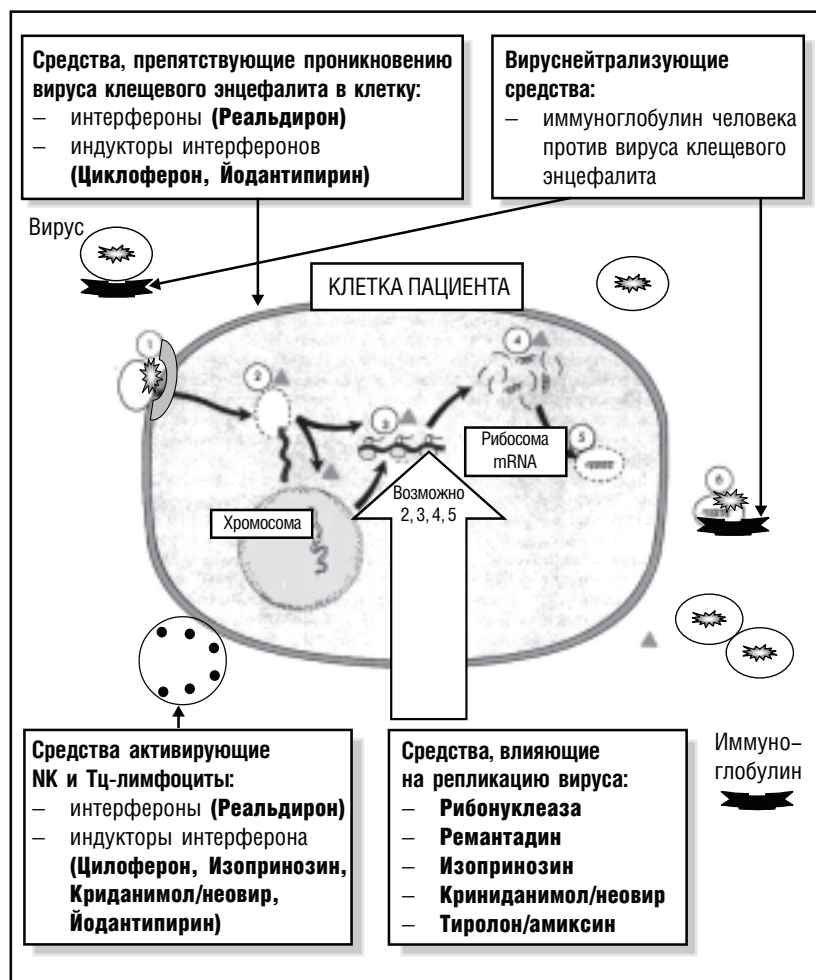


Рисунок 6. Схема действия этиотропных средств при клещевом энцефалите



Примечание. 1. Адсорбция вируса клещевого энцефалита на клетке пациента и его взаимодействие со специфическим рецептором
2. «Раздевание» капсида
3. Контроль нуклеиновыми кислотами синтеза белков
4. Продукция вирусных субъединиц
5. Сборки вириона
6. Воспроизведенный/«дочерний» вирион

Таблица 1. Препараты, применяемые для профилактики и лечения клещевого энцефалита

Препарат	Механизм	Показания	Применение
Рибонуклеаза	Деполимеризует фосфодиэфирные связи нуклеиновой кислоты вируса	Лечение клещевого энцефалита	Вводить внутримышечно в физиологическом растворе (препарат разводится непосредственно перед выполнением инъекции) в разовой дозе 30 мг через 4 ч. Первая инъекция выполняется после десенсибилизации по Безредко. Суточная доза вводимого в организм фермента составляет 180 мг. Лечение продолжается в течение 4–5 дней, что обычно соответствует моменту нормализации температуры тела
Ремантадин	Ингибирование ранней стадии специфической репродукции после проникновения вируса в клетку и до начальной транскрипции РНК. Являясь слабым основанием, повышает рН эндосом, имеющих мембрану вакуолей, и окружающих вирусные частицы после их проникновения в клетку. Предотвращение ацидификации в этих вакуолях блокирует слияние вирусной оболочки с мембраной эндосомы, предотвращая таким образом передачу вирусного генетического материала в цитоплазму клетки. Индуцирует выработку α - и γ -интерферонов, увеличивает функциональную активность лимфоцитов – естественных киллеров (NK-клеток), Т- и В-лимфоцитов.	Профилактика клещевого энцефалита	По 100 мг 2 раза/сут с 12-часовым интервалом в течение 3 дней. В отдельных случаях по назначению врача – 5 дней. Профилактику Ремантадином начинают сразу после укуса клеща, но не позднее 48 часов! Группам риска (лица, живущие или находящиеся в лесной заросшей местности) допустима профилактика клещевого энцефалита на срок до 15 дней. Принимают после еды, запивая водой.
Реальдирон/интерферон α-2b	Интерферон α -2b стимулирует фагоцитарную активность макрофагов и цитотоксическую активность Т-клеток и NK	Клещевой энцефалит (в т.ч. менингеальная форма)	Вводят по 1–3 млн. МЕ 2 раза/сут в течение 10 дней. Затем переходят на поддерживающую терапию – вводят по 1–3 млн. МЕ через каждые 2 дня 5 раз
Циклоферон	Индуцирует синтез α -, β - и γ -интерферона в иммунокомпетентных клетках и мозговой ткани. Регулирует активность NK клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов при различных иммунодефицитных состояниях	Клещевой энцефалит (в комплексной терапии)	12 инъекций по 0,25 г на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29-й день в сочетании с этиотропной терапией (курсовая доза 3 г, повторные курсы по мере необходимости).
Йодантипирин	Стабилизирует биологические мембраны и задерживает проникновение вируса в клетку. Индуцирует выработку α - и β -интерферонов. Стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет.	Лечение и профилактика клещевого энцефалита	Лечение: по 0,3 г. (3 таблетки) – 3 раза в день в течение первых 2-х дней; по 0,2 г. (2 таблетки) – 3 раза в день в течение следующих 2-х дней; по 0,1 г. (1 таблетки) – 3 раза в день в течение следующих 5-ти дней. Профилактика: а) после присасывания клеща: по 0,3 г. (3 таблетки) – 3 раза в день в течение первых 2-х дней; по 0,2 г. (2 таблетки) – 3 раза в день в течение следующих 2-х дней; по 0,1 г. (1 таблетки) – 3 раза в день в течение следующих 5-ти дней. б) в период пребывания в местах связанных с возможным присасыванием клещей: по 0,2 г. (2 таблетки) 1 раз в день в течение всего периода; по 0,2 г. (2 таблетки) 3 раза в день в течение 2-х дней перед посещением мест связанных с возможным присасыванием клещей.
Изопринозин	Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Стимулирует биохимические процессы в макрофагах, увеличивает продукцию интерлейкинов, повышает синтез антител, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов, NK	Лечение клещевого энцефалита	Суточная доза для взрослых и детей составляет 100 мг/кг массы тела в 4–6 приемов в течение 7–10 дней. Затем следует перерыв в течение 8 дней, далее проводят повторный курс в течение 7–10 дней. При необходимости дозы и длительность непрерывного курса могут быть увеличены, при обязательном соблюдении перерыва в приеме препарата в течение 8 дней.

Продолжение таблицы 1.

Препарат	Механизм	Показания	Применение
Тиролон/ амиксин	Ингибирует трансляцию вирусспецифических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов. Индуцирует образование в организме α -, β - и γ -интерферонов. Стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры.	Лечение вирусных энцефалитов, энцефаломиелитов	В комплексной терапии нейровирусных инфекций дозу устанавливают индивидуально, продолжительность курса – 4 недели. Одна из схем: в дозе 0,15– 0,3 г перорально с интервалом 48 ч от 5 до 10 раз.
Криданамод/ неовир	Подавляет репликацию РНК- и ДНК-геномных вирусов. Индуцирует α -и β - интерфероны. Активирует стволовые клетки костного мозга, устраняет дисбаланс в субпопуляциях Т-лимфоцитов с активацией эффекторных звеньев Т-клеточного иммунитета и макрофагов, усиливает активность естественных киллеров.	Лечение вирусного энцефалита	В/м, 250 мг (4–6 мг/кг). Курс лечения 5–7 инъекций в течение 10–15 дней с интервалом 48 ч; при необходимости в разовой дозе до 500 мг с интервалом 18–36 ч (курсовая доза зависит от характера заболевания). Внутрь, за 30 мин до еды, не разжевывая, по 6 таблеток (0,75 г) через 48 ч 5 раз (в 1-й, 3-й, 6-й, 9-й и 12-й день лечения).

Вероятнее всего, препараты интерферона обеспечивают эффект противовирусной защиты за счет наличия у них иммуномодулирующей активности, причем направленность и выраженность иммунокорректирующего действия интерферонов зависит от исходного состояния иммунной системы и доз данных цитокинов. Устойчивость клеток к проникновению вируса не прямо пропорциональна титрам интерферонов. Считается, что экзогенные интерфероны способны активировать клетки, находящиеся вблизи места его введения. В больших дозах эти препараты могут проявлять иммунодепрессивное действие.

Применение реферона при менингеальной форме клещевого энцефалита дает умеренный положительный эффект (Устинова О. Ю., 1995). В зарубежных публикациях наряду с некоторыми положительными отзывами (Schmidt A. et al., 1990) высказывается и откровенно скептическое мнение об эффективности интерферонов при лечении клещевых энцефалитов

(Johnson R. T., 1996). Таким образом, несмотря на теоретические предпосылки к применению α -интерферона при вирусных энцефалитах, в клинике он не вызывает ожидаемого эффекта.

Определенное значение в фармакотерапии клещевых энцефалитов играют индукторы интерферонов. Однако убедительных результатов их эффективности при клещевом энцефалите не выявлено (таблица 1).

Выбор этиопатогенетических средств для фармакотерапии вирусного клещевого энцефалита, к сожалению, осуществляется эмпирически.

В последние годы определенные надежды в плане этиопатогенетической фармакотерапии вирусного клещевого энцефалита возлагаются на йодантипирин. Вместе с тем его эффективность не подтверждена современными методами исследования доказательности и, по-видимому, ответ на этот вопрос мы получим по прошествии нескольких лет после широкого клинического применения.

Литература

1. Деконенко Е. П. Лечение вирусных энцефалитов. — Неврологический журнал. 1998. -№6
2. Кветкова Э. А., Конев В. П. Иммунопатогенез инфекционного и вакцинального процесса при клещевом энцефалите // Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами: Тез. докл. междунар. конф. — Иркутск, 1996. — С. 146-147
3. Коротяев А. И., Бабичев С. А. Медицинская микробиология и вирусология. Учебник. — СПб: «Специальная Литература», 1998. — С.592
4. Устинова О. Ю. Система интерферона при менингеальной форме клещевого энцефалита, влияние иммунотерапии на динамику клинико-лабораторных показателей: Автореф. дис. ... канд. наук. — М., 1995.
5. Юшкова Т. А. Клеточная иммунодиагностика инфекционных заболеваний и осложнений со стороны центральной нервной системы. — Автореф. дисс.докт.наук, Челябинск, 1998. — 49 с.
6. Schmidt A., Bunjes D. et al. Neurological outcome after a severe Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir and b-interferon time course of intracranial pressure // Klin. Wochenschr. — 1990. — Bd 286. — S. 286-289.