



# Клещевой вирусный энцефалит: стратегия оптимизации ведения пациентов

Появление новых данных и расширение знаний о клещевом вирусном энцефалите требуют пересмотра ключевых позиций, касающихся классификации, лечения, диагностики и профилактики заболевания. Наталья Викторовна СКРИПЧЕНКО, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России представила участникам конгресса основные составляющие стратегии ведения пациентов с клещевым вирусным энцефалитом.



**К**лещевой вирусный энцефалит – тяжелое заболевание, характеризующееся преимущественным поражением центральной нервной системы (ЦНС). Общепринятой классификации клещевого вирусного энцефалита не существует. Поэтому российские специалисты пользуются классификацией форм клещевого энцефалита, предложенной А.П. Иерусалимским в 2001 г. Эта классификация включает следующие формы:

- лихорадочную;
- менингеальную;
- менингоэнцефалитическую (очаговую или диффузную);
- полиоэнцефалитическую;
- полиоэнцефаломиелитическую;
- полиомиелитическую;
- двухволновое течение с указанием формы второй волны.

Однако данная классификация противоречит Международной классификации болезней (МКБ), в соответствии с которой имеет место подразделение на клещевой вирусный энцефалит, лихорадку или ме-

нингит, вызванные вирусом клещевого энцефалита. Следует отметить, что вирус клещевого энцефалита относится к семейству *Flaviviridae*<sup>1</sup> рода *Flavivirus*, представителями которого, в частности, являются вирус гепатита С, вирус желтой лихорадки и другие вирусы. Уровень генетического сходства в пределах одного генотипа превышает 84%<sup>2</sup>. Несмотря на разнообразие вирусов клещевого энцефалита, наиболее изучены три его серотипа – дальневосточный, европейский и сибирский. На территории РФ доминирует сибирский подтип вируса клещевого энцефалита. В то же время отмечается непрерывная мутация вирусов<sup>3</sup>. Степень защиты вакцинированного населения не превышает 65%. Это означает, что необходимо постоянно обновлять вакцины и ежегодно мониторировать циркулирующие серотипы вируса, которые мутируют и отличаются своим коварством. Зарегистрированы случаи клещевого энцефалита с поражением ствола головного мозга<sup>4</sup>.

Основным путем инфицирования человека является трансмиссивный – через укусы зараженных клещей. После укуса в коже и подкожной клетчатке (при алиментарном заражении – в эпителиальных клетках верхнего пищеварительного тракта и желудочно-кишечного тракта) начинается репликация вируса. Вирус распространяется гематогенным и невральным путем, в связи с чем быстро проникает в ЦНС, куда антитела, введенные с противоклещевым иммуноглобулином, не проникают. Следовательно, их введение нецелесообразно. Известно, что инфекции, передаваемые клещами, представляют собой разнородную группу заболеваний, вызываемых как бактериальными (боррелия, эрлихия, риккетсия и др.), так и вирусными агентами (вирус клещевого энцефалита и более 20 других вирусов). В связи с этим любое заболевание, возникшее в результате укуса клеща, следует рассматривать как потенциальную микст-инфекцию<sup>5, 6</sup>. Не случайно

<sup>1</sup> Grard G., Moureau G., Charrel R.N. et al. Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: new insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy // *Virology*. 2007. Vol. 361. № 1. P. 80–92.

<sup>2</sup> Локтев В.Б. Вирус клещевого энцефалита. Генетические особенности и его изменчивость в современном мире // *Бюллетень СО РАМН*. 2007. № 4 (126).

<sup>3</sup> Погодина В.В. Актуальные проблемы клещевого энцефалита на рубеже XX–XXI веков // *Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН. Медицинская вирусология*. 2015. Т. 29. № 2. С. 24–32.

<sup>4</sup> Парамонова Н.М., Шпакова А.О. Экспериментальная работа Nuclear bodies в клетках ЦНС при клещевом энцефалите (мышь). СПб., 2018.

<sup>5</sup> Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. М.: ООО «Комментарий», 2013.

<sup>6</sup> Янковская Я.Д., Шашина Н.И., Карань Л.С. и др. Эпидемиологические и паразитологические аспекты и особенности профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами, в Москве // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017. Т. 16. № 2 (93). С. 80–85.



## «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы»

в схему лечения включают препараты с противовирусным действием, редуцирующие иммунный ответ против других вирусных инфекций. Клеши являются переносчиками множества болезней, но регистрируется только шесть нозологических форм, что составляет всего 2% общего количества нозологий. Это лишний раз подтверждает необходимость совершенствования экстренной химиопрофилактики, направленной на прекращение репликации вирусов и повышение неспецифической резистентности организма.

Лабораторная диагностика клещевого энцефалита несовершенна. Метод полимеразной цепной реакции позволяет лишь в 18–26% случаев определять РНК вируса в крови. Наиболее эффективны серологические методы диагностики, но инфекционное заболевание, вызванное вирусом клещевого энцефалита, отличается поздней сероконверсией. Поэтому в первые две недели с момента укуса клеща отсутствие отрицательных результатов не исключает наличия заболевания. Необходимо повторить исследование в динамике.

Еще одна проблема – летальность среди привитых, обусловленная гипериммунизацией после повторного (3–8 раз) введения низкотитражного (1:80) противоклещевого иммуноглобулина. В Свердловской области, где имеет место массовая региональная вакцинация и широко в целях профилактики и лечения применяется противоклещевой низкотитражный иммуноглобулин, за период 2009–2016 гг. зафиксирована высокая летальность от клещевого вирусного энцефалита – 29 случаев. Это в 4–6,5 раза превышает летальность от герпесвирусных энцефалитов, заболеваемость которыми более чем в пять раз выше.

В ряде исследований доказана генетическая предрасположенность к заболеванию клещевым энцефа-

литом. Так, у 142 российских пациентов с клещевым энцефалитом были проанализированы 23 одиночных нуклеотидных полиморфизма в генах OAS1, OAS2, OAS3 и OASL. Полученные данные указали на потенциальную связь между этими пятью полиморфизмами одиночного нуклеотида и наличием клещевого энцефалита вирусной инфекции у россиян<sup>7</sup>. Методом полноэкзомного секвенирования установлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs17576 гена MMP9 ассоциирован с предрасположенностью к тяжелым формам клещевого энцефалита с поражением ЦНС в популяции русских<sup>8</sup>.

Рекомендации 2008 г. по профилактике и лечению клещевого энцефалита гласят: в случае положительного результата после укуса клеща вводится внутримышечно противоклещевой иммуноглобулин 0,1 мг/кг (максимально 8 мг) в течение 96 часов с момента присасывания клеща. Такой подход в корне неверен: вирус уже находится в нервной клетке, где активно размножается. Следствием пассивной иммунизации, то есть введения противоклещевого иммуноглобулина, неминуемо является иммуносупрессия и угнетение синтеза собственных специфических антител.

Как проводить профилактику клещевого энцефалита у привитых? Как прививать тех, кто обратился за медицинской помощью спустя 96 часов после укуса клеща? Какой должна быть профилактика непривитых в случае противопоказаний к введению противоклещевого иммуноглобулина? Эти вопросы крайне актуальны.

В настоящее время требует незамедлительного решения вопрос о раннем применении противовирусных препаратов как средств экстренной профилактики, которые предупреждают репликацию вируса в клетке и его

персистенцию, и отказе от пассивной иммунизации специфическим иммуноглобулином. Одним из таких препаратов является Йодантипирин. Йодантипирин – йодофеназон, присутствующий на отечественном фармацевтическом рынке уже 20 лет, относится к группе противовирусных и нестероидных противовоспалительных средств. Препарат, основу которого составляют низкомолекулярные синтетические соединения – антипириламида, не только оказывает прямой противовирусный эффект, но также ингибирует продукцию клетками антивирусных ингибиторов, которые тормозят репродукцию ряда вирусов.

Йодантипирин – оригинальный противовирусный препарат, рекомендованный к применению Фармакологическим комитетом Минздрава России для профилактики и комплексного лечения неочаговых форм клещевого энцефалита и комплексного лечения геморрагической лихорадки<sup>9</sup>. Йодантипирин является индуктором интерфероногенеза (интерферонов альфа, бета, гамма), стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет, стабилизирует биологические мембраны, задерживает проникновение вируса в клетку, подавляет репродукцию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Йодантипирин рекомендован:

- лицам, имеющим противопоказания к проведению вакцинации и применению иммуноглобулина человека против клещевого энцефалита, назначаемых в целях специфической профилактики клещевого энцефалита;
- лицам, ранее прошедшим полный курс вакцинации против клещевого энцефалита, в качестве дополнительной меры профилактики;
- тем, кто обратился за помощью на поздних сроках (позднее трех-четырех дней) после укуса клеща,

<sup>7</sup> Barkhash A.V., Perelygin A.A., Babenko V.N. et al. Variability in the 2'-5'-oligoadenylate synthetase gene cluster is associated with human predisposition to tick-borne encephalitis virus-induced disease // J. Infect. Dis. 2010. Vol. 202. № 12. P. 1813–1818.

<sup>8</sup> Barkhash A.V., Voevoda M.I., Romaschenko A.G. Association of single nucleotide polymorphism rs3775291 in the coding region of the TLR3 gene with predisposition to tick-borne encephalitis in a Russian population // Antiviral Res. 2013. Vol. 99. № 2. P. 136–138.

<sup>9</sup> РУ ЛС-002505 от 29.12.2006.

инфекции



инфекции

когда введение иммуноглобулина против клещевого энцефалита не показано;

- пациентам, лишенным возможности пройти лабораторное исследование клеща либо исследование крови (иммуноферментный анализ) для обнаружения антигена вируса клещевого энцефалита.

Курс Йодантипирина рассчитан на девять дней. Препарат принимают внутрь после еды по 300 мг (три таблетки) три раза в день в течение первых двух дней, по 200 мг (две таблетки) три раза в день в течение следующих двух дней, по 100 мг (одна таблетка) три раза в день в течение следующих пяти дней.

Срок назначения препарата определяет дальнейшую эффективность лечения. Доказана высокая эпидемиологическая эффективность препарата Йодантипирин в первые четыре дня после присасывания вирусиферного клеща. В этом случае эффективность препарата сопоставима с таковой иммуноглобулина, вводимого против клещевого энцефалита в целях экстренной профилактики<sup>10</sup>.

Компания-производитель провела постмаркетинговый мониторинг использования Йодантипирина для профилактики клещевого вирусного энцефалита. В Санкт-Петербурге за период 2002–2008 гг. из 70 482 обратившихся за медицинской помощью по поводу присасывания клещей в профилактических целях курсовую дозу Йодантипирина получили 31 556 человек, из них 29 (0,1%) впоследствии заболели. В Вологодской области из 18 502 человек, получивших в 2007–2008 гг. химиопрофилактику Йодантипирином, семеро (0,04%) заболели. В Омской области в 2004–2008 гг. Йодантипирин принимали 3209 человек, заболели пятеро (0,15%). При приеме иммуноглобулина из общего количества пациентов впоследствии заболели

0,1% (Санкт-Петербург), 0,05% (Вологда), 0,18% (Омск). Приведенные данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности Йодантипирина и иммуноглобулина. В Томской области химиопрофилактику получил 8041 пациент, заболело 0,17%, после иммуноглобулина – 0,91%. Частота последующей заболеваемости при использовании иммуноглобулина превысила таковую после приема Йодантипирина более чем в пять раз. Это подтверждает нецелесообразность серопротекции и серотерапии.

Авторы метаанализа, включавшего первичные данные мониторинга эпидемиологической ситуации по итогам эпидсезона клещевого энцефалита на эндемичных территориях РФ (Иркутская, Томская, Омская, Вологодская области и Санкт-Петербург) за период 2007–2010 гг., рассмотрели случаи заболевания среди лиц, получавших в целях профилактики клещевого энцефалита Йодантипирин (n = 57 452) и иммуноглобулин (n = 35 596), а также среди лиц, не прошедших профилактику (n = 81 254). При использовании в качестве средства экстренной профилактики клещевого энцефалита препарата Йодантипирин риск заболеваемости снижался в 5,4 раза (достоверная вероятность – 95%)<sup>11</sup>. Авторы пришли к выводу, что Йодантипирин – эффективное и безопасное средство неспецифической профилактики клещевого вирусного энцефалита.

Немаловажно, что с позиции фармакоэкономики Йодантипирин имеет преимущество перед иммуноглобулином: стоимость одного курса профилактики 1000 моделируемых пациентов иммуноглобулином составляет 3,4 млн руб., Йодантипирином – 306 000 руб.

Экстренная химиопрофилактика клещевого вирусного энцефалита предполагает применение пре-

паратов с комплексным механизмом действия, направленным как на борьбу с вирусом, так и на повышение неспецифической резистентности организма. Перспективным препаратом с доказанной эффективностью для экстренной химиопрофилактики клещевого вирусного энцефалита является Йодантипирин. Положительный опыт применения препарата в различных регионах РФ служит основанием для его широкого внедрения. Следует отметить, что в 2003 г. в НИИ детских инфекций (в настоящее время – Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России) с целью экстренной химиопрофилактики инфекций, вызванных вирусом клещевого энцефалита, разработан способ профилактики, предполагающий применение Анаферона детского (релиз-активные антитела к гамма-интерферону) по одной таблетке три раза в день в течение 21 дня с момента укуса клеща. Данную тактику химиопрофилактики уже получили около 1000 детей. Заболевших не зарегистрировано.

В заключение профессор Н.В. Скрипченко еще раз подчеркнула, что оптимизация стратегии ведения пациентов с клещевым вирусным энцефалитом предполагает совершенствование:

- нормативно-правовой базы по данной проблеме;
- классификации с учетом МКБ;
- лабораторной диагностики вируса клещевого энцефалита;
- вакцин, применяемых для специфической профилактики;
- тактики экстренной профилактики: повсеместное замещение серопротекции химиопрофилактикой;
- тактики лечения на основе унифицированных принципов ведения пациентов с вирусными инфекциями<sup>12, 13</sup>.

<sup>10</sup> Худoley В.Н., Замятина Е.В., Кропоткина Е.А. и др. Результаты исследования эпидемиологической эффективности Йодантипирина как средства экстренной профилактики клещевого энцефалита // Бюллетень сибирской медицины. 2008. № 5. С. 205–209.

<sup>11</sup> Фокин В.А., Морозов К.В., Дорошенко А.С., Кропоткина Е.А. Метаанализ данных пострегистрационного мониторинга применения Йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита на эндемичных территориях России // Tetra Medica. 2013. № 1. С. 27–29.

<sup>12</sup> Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей. М.: Медицина, 2008.

<sup>13</sup> Скрипченко Н.В. Нейроинфекции у детей. СПб.: Тактик-Студио, 2015.