

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач ГБУЗ ПК
«Пермская краевая
клиническая
инфекционная больница»
В.И. Фризен
« 14 » 2012г.



ОТЧЕТ
по результатам оценки клинической эффективности и безвредности
препарата «Реаферон-ЕС-Липинт»
при экстренной профилактике клещевого энцефалита

г. Пермь, 2012

Для оценки клинической эффективности и безопасности препарата «Реаферон-ЕС-Липинта» при экстренной профилактике клещевого энцефалита (КЭ) проведено обследование 120 пациентов с присасыванием клещей, инфицированных вирусом КЭ, обратившихся в краевую клиническую инфекционную больницу г.Перми в весенне-летний период 2011г.

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1 группа (группа наблюдения) – 60 человек получили экстренную профилактику в первые 4 дня после присасывания клеща с помощью «Реаферон-ЕС-Липинта» в дозе 500 000 МЕ (1 флакон) 2 раза в сутки за 30 минут до еды в течение 5 дней и противоэнцефалитного иммуноглобулина человека внутримышечно в дозе из расчета 0,1 мл/кг массы тела однократно в день обращения; 2 группа (группа сравнения) – 60 человек получили экстренную профилактику в первые 4 дня после присасывания клеща с помощью традиционно используемой схемы введения противоэнцефалитного иммуноглобулина человека в дозе из расчета 0,1 мл/кг массы тела однократно в день обращения.

Все испытуемые подписали информированное согласие на обследование и профилактику, и находились под наблюдением врачей-инфекционистов и невролога в течение 30 дней.

Отбор пациентов в обе группы проводился на основании критериев включения и исключения.

Критерии включения.

- возраст 18-65 лет;
- присасывание клеща в анамнезе (до 4 дня после присасывания).
Выявляется анамнестически при опросе пациента, обратившегося на пункт серопрфилактики;
- лица, не переболевшие клещевым энцефалитом;
- лица, не имеющие в крови антител к вирусу КЭ, которые определяются с помощью иммуноферментного метода с использованием диагностических тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест»;

- лабораторно подтвержденная вирусофорность клеща;
- информированное согласие участника исследования.

Критерии исключения.

- наличие клиники острого инфекционного заболевания (повышение температуры тела, озноб, сильные головные боли, мышечная слабость, неврологические нарушения);
- гиперчувствительность к препаратам интерферона;
- тяжелые аллергические реакции;
- желание добровольца прекратить свое участие в исследованиях;
- несоблюдение добровольцем правил участия в исследованиях;
- беременность или кормящие матери;
- существующие в настоящем или прошлом психические заболевания, настоящая алкогольная или наркотическая зависимость;
- наличие аутоиммунных заболеваний;
- наличие тяжелых соматических заболеваний (хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, нейроэндокринной системы, печени, почек);
- женщины в предменопаузный период (последняя менструация < 1 года до подписания информированного согласия), которые не являются хирургически стерильными;
- женщины, которые обладают репродуктивным потенциалом и не пользуются доступными средствами контроля рождаемости или не планируют пользоваться таковыми на протяжении всего исследования (к допустимым средствам контроля рождаемости относятся внутриматочные устройства, пероральные, имплантированные или инъекционные контрацептивы) и не согласны на проведение теста мочи на беременность во время участия в исследовании.

Никто из пациентов не выбыл из наблюдения.

Оценка эффективности и безопасности выполнена на основании анализа результатов экстренной профилактики в обеих группах с помощью статистических данных и определения степени достоверности по критериям Стьюдента.

Оценка эффективности.

Проведена оценка экстренной профилактики КЭ по количеству заболевших КЭ и характеру течения заболевания в обеих группах (табл. 1,2):

Таблица 1

Характеристика пациентов по полу и возрасту

| группы пациентов | пол | | возраст (в годах) |
|-------------------------|-----|----|----------------------|
| | м | ж | |
| 1 гр. наблюдения (n=60) | 39 | 21 | 49,4±1,80 |
| 2 гр. сравнения (n=60) | 39 | 21 | 55,7±1,49 |

Таблица 2

Характеристика пациентов, заболевших КЭ после экстренной профилактики

| группы пациентов | количество заболевших | клинические формы КЭ | | | из них 2 ^x волновое течение |
|-------------------------|-----------------------|----------------------|---|-----------------------------------|---|
| | | менингеальная | очаговая (менингоэнцефало- полиомиелитическая и менингоэнцефалитическая) | инаппарантная (субклиническая) | |
| 1 гр. наблюдения (n=60) | 10 (16,6%) | - | - | 10 (16,7%) | - |
| 2 гр. сравнения (n=60) | 12 (20%) | 4 (6,7%) | 2 (3,3%) | 6 (10,0%) | 1 (1,7%) |

В обеих группах после проведения экстренной профилактики заболело КЭ 22 человека: в 1 гр. – 10, во 2 гр. – 12. Однако характер и тяжесть течения клинических форм значительно отличались.

В 1 гр. – гр. наблюдения у 10 человек имела место лишь иннаппарантная форма без клинических проявлений.

Во 2 гр. – гр. сравнения, напротив, заболевание имело манифестное, более тяжелое течение: развились 4 менингеальные формы средней

тяжести, 2 очаговые (менингоэнцефалополиомиелитическая и менингоэнцефалитическая с тяжелым течением), 6 инаппарантных форм; у одного пациента менингеальная форма имела 2-х волновое течение.

Диагноз КЭ устанавливался на основании данных эпиданамнеза, клиники, результатов серологического исследования.

В 1 гр. наблюдения диагноз КЭ, протекающего в виде инаппарантной формы, поставлен 10 пациентам, у которых было присасывание инфицированного вирусом КЭ клеща. После проведения экстренной профилактики, в течение всего периода наблюдения, отсутствовали клинические симптомы заболевания, но при серологическом обследовании отмечалось появление специфических антител JgM к антигену вируса КЭ (табл. 3).

Таблица 3.

Результаты серологического обследования и ПЦР у заболевших КЭ.

| группы пациентов | серологическое обследование (наличие JgM) | | | | | ПЦР (наличие РНК вируса в крови) | | | | |
|---|--|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------|------|------|------|
| | 1 в (скрининг, до проф.) | 3 в. (5 д. после проф.) | 5 в. (14 д. после проф.) | 6 в. (21 д. после проф.) | 7 в. (30 д. после проф.) | 1 в. | 3 в. | 5 в. | 6 в. | 7 в. |
| 1 гр. наблюдения n=60 чел. инаппарантная форма n=10 чел. | у 2 чел. | у 5 чел. | у 5 чел. | | | | | | | |
| 2 гр. сравнения n=60 чел. инап n=6 менинг. n=4 очаговая n=2 | у 1 чел. | у 6 чел. | | | | у 1 чел. | | | | |
| | | | у 1 чел. | у 1 чел. | | | | | | |

Во 2 гр. сравнения диагноз инаппарантной формы КЭ (табл. 3) поставлен 6 больным на основании обнаружения и нарастания титра специфических JgM к антигену вируса КЭ, а у одного пациента – детекции в крови РНК вируса КЭ методом ПЦР. Менингеальная форма развилась у 4 человек, подтвержденная клинико-анамнестическими и серологическими данными (JgM в ИФА в процессе заболевания) и очаговая форма

(менингоэнцефалополиомиелитическая и менингоэнцефалитическая) у двух человек, верифицированная анамнезом болезни, клиникой и результатами серодиагностики (IgM в ИФА в течение заболевания).

При манифестных формах инфекции у 2 гр. обследованных был выражен инкубационный период, который составлял $14,3 \pm 3,30$ дн., продолжительность заболевания – 24 дня, осложнений не наблюдалось, у 3-х реконвалесцентов зарегистрированы остаточные явления: после перенесенной менингеальной формы – астения, после очаговой – у одного пациента периферический верхний монопарез справа, у другого – нарушение циркадного ритма.

Клинические примеры манифестных форм 2 группы обследованных:

1) Пациентка №62. Имела укус клеща 02.05.2011г. С профилактической целью получила противоэнцефалитный иммуноглобулин в дозе 8 мл в/м (0,1кг) на 3-й день после укуса. Против КЭ не вакцинирована.

Заболела 18.05.2011(инкубационный период – 16 дней), когда повысилась температура тела до 38,5С, возникла слабость, головная боль, склерит, гиперемия ротоглотки, тошнота, рвота, (+) менингеальные симптомы. В спинномозговой жидкости – лимфоцитарный плеоцитоз. В сыворотке крови обнаружены IgM к антигену вируса КЭ.

Диагноз: Клещевой энцефалит, менингеальная форма, средней тяжести.

2) Пациент № 116. Укус клеща 11.06.2011. С профилактической целью на 3-й день введен противоэнцефалитный иммуноглобулин в дозе 7 мл в/м. Против КЭ не вакцинирован.

Заболел 25.06.2011(инкубационный период 14 дней), повышение температуры до 39 С, головная боль, слабость, боли в мышцах, (+) менингеальные симптомы. В спинномозговой жидкости – лимфоцитарный плеоцитоз.

В сыворотке крови –IgM к антигену вируса КЭ.

Диагноз: Клещевой энцефалит, менингеальная форма, средней тяжести.

3) Пациентка №117. Укус клеща 09.06.2011. С профилактической целью на 4-й день введен противоэнцефалитный иммуноглобулин в дозе 5 мл в/м. Против КЭ не вакцинирована.

Заболела 23.06.2011 (инкубационный период 14 дней), повышение температуры тела до 38 С, головная боль, слабость, (+) менингеальные симптомы. В спинномозговой жидкости – лимфоцитарный плеоцитоз.

В сыворотке крови выявлены IgM к антигену вируса КЭ.

Заболевание имело двухволновое течение. Длительность лихорадочного периода на первой и второй волне составила 8 дней.

Диагноз: Клещевой энцефалит, менингеальная форма, средней тяжести.

У этой же пациентки при отсутствии клинических симптомов были выявлены в сыворотке крови IgM к боррелиям и возбудителю гранулоцитарного анаплазмоза человека, что позволило поставить сопутствующие диагнозы: Иксодовый клещевой боррелиоз, иннапарантная форма и Гранулоцитарный анаплазмоз человека, иннапарантная форма.

4) Пациент №118. Укус клеща 03.06.2011. С профилактической целью на 3-й день введен противоэнцефалитный иммуноглобулин в дозе 6 мл в/м. Против КЭ не вакцинирован.

Заболел 05.06.2011(инкубационный период 2 дня), повышение температуры тела, головная боль, головокружение, тошнота, (+) менингеальные симптомы. В спинномозговой жидкости – лимфоцитарный плеоцитоз.

В сыворотке крови –IgM к антигену вируса КЭ.

Диагноз: Клещевой энцефалит, менингеальная форма.

5) Пациент №73. Укус клеща 25.06.2011. С профилактической целью на 3-й день введен противоэнцефалитный иммуноглобулин в дозе 8 мл в/м. Против КЭ не вакцинирован.

Заболел 09.07.2011(инкубационный период 15 дней), повышение температуры тела до 39,7 С, головная боль, многократная рвота, слабость, судороги, головокружение, фибрилляции языка и фибриллярные подергивания мышц плечевого пояса, недостаточность VI, XII, VII п.

черепномозговых нервов, (+) менингеальные симптомы. В спинномозговой жидкости – плеоцитоз смешанного характера с преобладанием нейтрофилов. В сыворотке крови -IgM к антигену вируса КЭ.

Диагноз: Клещевой энцефалит, менингоэнцефалическая форма, тяжелое течение.

б) Пациент №67. Укус клеща 20.06.2011. С профилактической целью введен противоэнцефалитный иммуноглобулин в дозе 7 мл в/м на 4-й день. Против КЭ не вакцинирован.

Заболел 14.07.2011(инкубационный период 24 дня), повышение температуры тела до 39 С, озноб, головная боль, головокружение, повторная рвота, сонливость, нарушение сознания до сопора, (+) менингеальные симптомы, слабость в левой руке. Сухожильные рефлексы с рук Д>S. В спинномозговой жидкости – плеоцитоз смешанного характера с преобладанием нейтрофилов. В сыворотке крови –IgM к антигену вируса КЭ.

Диагноз: Клещевой энцефалит, менингоэнцефалополиомиелитическая форма, тяжелое течение.

Анализ иммунограммы (табл. 4) продемонстрировал отсутствие изменений показателей, как до проведения экстренной профилактики, так и после нее у пациентов обеих групп, за исключением уровня СД20 лимфоцитов. Он повышался после профилактики на 21 и 30 дни у всех обследуемых обеих групп, что свидетельствует об активизации гуморального звена иммунитета. Отсутствие нарушений со стороны клеточного звена иммунитета у пациентов обеих групп указывает на развитие адекватного клеточного иммунного ответа.

Обращает на себя внимание показатель интерферона -альфа (табл. 5), который повысился ($p < 0.05$) однократно после экстренной профилактики только у пациентов группы наблюдения.

Таблица 4.

Показатели иммунограммы у обследованных пациентов.

| показатели | 1 гр. наблюдения | | | 2 гр. сравнения | | |
|------------------|---------------------|-------------|------------|---------------------|------------|------------|
| | 1в. до профилактики | 6в. (21 д) | 7в. (30 д) | 1в. до профилактики | 6в. (21 д) | 7в. (30 д) |
| CD4 лимфоциты % | 45,32±1,11 | 45,13±1,02 | 44,52±1,07 | 44,77±1,09 | 44,11±1,08 | 43,32±1,08 |
| CD8 лимфоциты % | 25,5±1,00 | 26,65±0,98 | 26,49±1,00 | 25,23±1,08 | 25,10±1,12 | 24,81±1,21 |
| CD16 лимфоциты % | 14,67±0,80 | 15,96±0,77 | 15,98±0,88 | 16,80±1,17 | 16,80±1,23 | 16,33±1,31 |
| CD20 лимфоциты % | 11,61±0,16 | 12,74±0,14* | 12,71±0,1* | 10,81±0,23 | 11,85±0,2* | 12,56±0,2* |
| ИРИ (CD4/CD8) | 1,99±0,12 | 1,91±0,12 | 1,87±0,11 | 2,04±1,14 | 1,91±0,13 | 2,04±0,14 |

* - <0,05 по сравнению с показателями до проведения профилактики

Таблица 5.

Показатели интерферона-альфа у обследованных пациентов.

| Показатель | 1 гр. наблюдения | | | | | 2 гр. сравнения | | | | |
|------------------|------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| | до 1в проф. | 3в. (5 д.) | 5в. (14 д.) | 6в. (21 д.) | 7в. (30 д.) | до 1в проф. | 3в. (5 д.) | 5в. (14 д.) | 6в. (21 д.) | 7в. (30 д.) |
| Интерферон-альфа | 2,06±0,71 | 4,90±1,17 | 1,90±0,84 | 0,80±0,55 | 1,44±0,69 | 3,2±1,09 | 4,92±1,98 | 1,83±0,71 | 3,27±1,14 | 2,93±1,22 |

Таблица 6

Содержание антител к вирусу КЭ, РНК вируса крови пациентов и наличие вируса в клеще.

| Показатели | 1 гр. наблюдения | | | | | 2 гр. сравнения | | | | |
|--------------------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | до 1в проф. | 3в. (5 д.) | 5в. (14 д.) | 6в. (21 д.) | 7в. (30 д.) | до 1в проф. | 3в. (5 д.) | 5в. (14 д.) | 6в. (21 д.) | 7в. (30 д.) |
| Содержание антител к вирусу КЭ | 1,7±0,33 n=2 | 1,40±0,43 n=5 | 4,36±1,35 n=10 | 5,03±1,31 n=10 | 4,27±1,25 n=10 | 1,3 n=1 | 4,92±1,98 n=7 | 1,83±0,71 n=7 | 3,27±1,14 n=7 | 2,93±1,22 n=4 |
| РНК вируса КЭ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 чел | 1 чел. | | | |
| Наличие вируса в клеще | 60 чел. | - | - | - | - | 60 чел. | - | - | - | - |

Все формы КЭ в обеих группах были подтверждены выявлением специфических антител – JgM и их нарастанием, причем в группе сравнения у 5 пациентов антитела обнаруживались после появления клинической манифестации заболевания (при менингеальной и очаговой формах) в стационаре. У 1 больного из 2 гр. сравнения наличие КЭ установлено с помощью ПЦР на основании выявления РНК вируса в крови.

Оценка безопасности.

Оценка безопасности осуществлялась в ходе клинического наблюдения за пациентами. После приема «Реаферон-ЕС-Липинта» для профилактики КЭ 60-ю пациентами ни в одном случае жалоб не отмечалось. Температура тела была в пределах нормы. Головной боли, тошноты, рвоты не наблюдалось. Величина АД, пульса, характер стула не изменялись. Реакций со стороны кожных покровов и слизистых оболочек, нарушения неврологического статуса не было.

Гематологические показатели (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, лейкограмма, СОЭ), биохимические показатели крови (активность АЛТ и АСТ, содержание общего билирубина, показатели мочи не отклонялись от нормы (табл. 7, 8, 9).

Таблица 7.

Показатели гемограммы.

| Показатели крови | 1 гр. наблюдения | | 2 гр. сравнения | |
|----------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | 1 визит (до профилактики) | 7 (30 день после проф.) | 1 визит (до профилактики) | 7 (30 день после проф.) |
| Эритроциты | 4,6±0,05 | 4,6±0,05 | 4,5±0,05 | 4,5±0,06 |
| Гемоглобин | 143,4±1,61 | 143,7±1,63 | 138,3±2,06 | 137,0±2,17 |
| Лейкоциты | 6,3±0,21 | 6,0±0,19 | 6,7±0,23 | 5,8±0,23 |
| Эозинофилы | 1,8±0,27 | 2,2±0,26 | 1,8±0,19 | 1,8±0,21 |
| Палочкоядерные нейтрофилы | 3,9±0,31 | 3,1±0,24 | 4,3±0,94 | 2,7±0,20 |
| Сегментоядерные нейтрофилы | 57,4±1,18 | 58,1±1,24 | 57,6±1,26 | 59,5±0,91 |
| Лимфоциты | 29,8±1,12 | 29,7±1,16 | 30,1±1,24 | 29,0±1,10 |
| Моноциты | 6,5±0,34 | 6,8±0,37 | 6,9±0,69 | 6,3±0,35 |
| Тромбоциты | 206,4±1,24 | 204,4±2,02 | 210,3±3,90 | 213,0±0,86 |
| СОЭ | 7,4±0,59 | 8,0±0,71 | 12,3±0,86 | 10,6±0,77 |

Таблица 8

Показатели биохимического анализа крови

| Показатели | 1 гр. наблюдения | | 2 гр. сравнения | |
|---------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | 1 визит (до профилактики) | 7 (30 день после проф.) | 1 визит (до профилактики) | 7 (30 день после проф.) |
| Билирубин | 14,5±0,49 | 15,2±0,76 | 13,07±0,42 | 14,6±0,56 |
| АСТ (ммоль/л) | 25,3±0,99 | 24,9±0,92 | 23,8±1,21 | 22,8±1,11 |
| АЛТ (ммоль/л) | 24,4±1,45 | 23,0±0,98 | 21,1±0,99 | 20,6±0,91 |

Таблица 9

Показатели общего анализа мочи

| Показатели | 1 гр. наблюдения | | 2 гр. сравнения | |
|----------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | 1 визит (до профилактики) | 7 (30 день после проф.) | 1 визит (до профилактики) | 7 (30 день после проф.) |
| Белок | отр. | отр. | отр. | отр. |
| Удельный вес | 1013,1±0,67 | 1014,1±0,55 | 1011,2±0,59 | 1012,0±0,57 |
| Мочевой осадок | у 6 чел. от 2 до 6 | у 2 чел. от 2 до 4 | у 7 чел. до 6 | у 3 чел до 4 |
| Эр. | у 52 чел. един. | у 56 чел. един. | у 51 чел. един. | у 53 чел. един. |
| Цил. | у 1 чел. - 1 | у 1 чел. - 1 | отсутс. | у 1 чел. - 1 |

Профилактика «Реаферон-ЕС-Липинтом» была безопасна и хорошо переносима. Ни в одном случае не было развития побочных явлений, аллергических реакций.

Выводы.

1. Установлена клиническая эффективность использования «Реаферон-ЕС-Липинта» в комбинации с противэнцефалитным иммуноглобулином человека для экстренной профилактики клещевого энцефалита.
2. Комбинированное применение «Реаферон-ЕС-Липинта» и противэнцефалитного иммуноглобулина предупреждает развитие манифестных (менингеальных, очаговых) форм заболевания и его двухволнового течения.
3. Использование для экстренной профилактики КЭ комбинации «Реаферон-ЕС-Липинта» с противэнцефалитным иммуноглобулином не нарушает иммунологические показатели и уровень интерферона-альфа.
4. «Реаферон-ЕС-Липинт» безопасен для применения, не вызывает побочных эффектов.

Главный исследователь



Л.М.Наумова