

“УТВЕРЖДАЮ”  
Главный врач ГУЗ  
«Краевая клиническая  
инфекционная больница»  
В.И. Фризен  
2010г.



«УТВЕРЖДАЮ»  
Ректор СибГМУ  
Заслуженный деятель науки РФ  
академик РАН, профессор  
В.В. Новицкий  
2010г.



## ОТЧЕТ

по результатам клинических испытаний

“Оценка клинической эффективности и безвредности препарата

«Реаферон-ЕС-Липинт»

в комплексной терапии клещевого энцефалита

(лихорадочная и менингеальная формы)”

г. Томск, 2010

г. Пермь, 2010

## **Введение**

Клещевой энцефалит (КЭ) остаётся одной из наиболее значимых природно-очаговых нейроинфекций в России.

По данным управлений Роспотребнадзора по Российской Федерации в 2008 г показатель заболеваемости клещевым энцефалитом составил 1,62 на 100 тысяч населения, зарегистрировано 2,309 тысячи случая клещевого энцефалита, погибли 39 человек, что составляет 2,5% от числа заболевших. Количество случаев заболевания клещевым энцефалитом (КЭ) в России за восемь месяцев 2009 года увеличилось на 33% по сравнению с аналогичным периодом прошлого года. Было зарегистрировано 3,072 тысячи случая клещевого энцефалита, показатель заболеваемости на 100 тысяч населения составил 2,16.

Наиболее сложная обстановка по клещевому энцефалиту сложилась в Иркутской области, Хакасии, Красноярском крае, Томской и Новосибирской областях. На Дальнем Востоке с циркуляцией дальневосточного вируса клещевого энцефалита полное выздоровление наступает лишь у 25,5% пациентов, у 25,3% переболевших выявляется рассеянная симптоматика и у 22,1% выраженные симптомы поражения головного и спинного мозга. В Восточно-Сибирском регионе летальность от клещевого энцефалита за последние 22 года составила в среднем 2,45%, а 4-5% заболевших переносят тяжелые формы заболевания, растет число лиц с ограниченной физической активностью и инвалидов. По клиническим данным, частота трансформации в хроническую инфекцию составляет 3-11% к общему числу заболеваний острым клещевым энцефалитом.

Отмечено, что значительный рост заболеваемости в настоящее время связан с тем, что 70-80% заболевших лиц - невакцинированные городские жители. Кроме того, плохо контролируемое в последние 10-15 лет лесопользование ведет к созданию благоприятных условий для увеличения численности клещей в природе.

В патологический процесс при клещевом энцефалите вовлекается серое вещество головного и спинного мозга, в особенности двигательные нейроны спинного и ствола головного мозга. Вирус КЭ активно размножается в ЦНС и периферических органах иммунной системы. Вследствие этого снижается функциональная активность и жизнеспособность иммунокомпетентных клеток, отвечающих за выработку интерферона. В результате проявления инфекции клещевого энцефалита характеризуются не только тяжелой клинической симптоматикой, но и могут привести к серьезным остаточным явлениям, требующим длительного и не всегда успешного лечения. Так же было установлено, что на ранних стадиях инфекции вирус клещевого энцефалита

репродуцируется в иммунocyтах и органах системы иммунитета и локализуется в них в дальнейшем при персистентной инфекции. Это подтверждает также тот факт, что при остром клещевом энцефалите относительное и абсолютное содержание Т-лимфоцитов в крови снижено. У большинства пациентов подтверждается вторичный иммунодефицит с преимущественным снижением количества лимфоцитов фенотипа CD3+ и CD4+.

Беспрецедентный рост заболеваемости является одной из важнейших особенностей современной эпидемической ситуации, которая требует своевременного анализа в целях разработки адекватной стратегии борьбы с этим заболеванием.

Выраженный тропизм вируса клещевого энцефалита к лимфоидным органам, длительная персистенция в ткани селезенки и лимфатических узлов при бессимптомной инфекции и хроническом энцефалите свидетельствуют о целесообразности назначения иммуотропных препаратов, для эффективной элиминации персистирующего вируса.

С учетом особенностей иммунологических аспектов патогенеза КЭ наибольший интерес для терапии представляют препараты, стимулирующие противовирусный иммунитет при инфицировании вирусом КЭ. Среди препаратов, предлагаемых для лечения КЭ, безусловно, приоритет принадлежит интерферонам. Интерфероны являются цитокинами и обладают антивирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью, регулируют иммуногенез.

К препаратам наиболее оптимального применения относится Реаферон-ЕС-Липинт. Активным компонентом препарата является рекомбинантный интерферон альфа заключенный в липосомальную оболочку. Это выгодно отличает его от аналогов. Липосома защищает белок интерферона от разрушения, позволяет повысить биодоступность препарата, избежать многих побочных эффектов, характерных для парентеральных форм. Препарат принимается перорально, что значительно облегчает его применение, а также исключает возможность заражения инфекциями, передающимися инъекционным путем.

Ранее проведенные ограниченные клинические исследования препарата Реаферон-ЕС-Липинт доказывают его влияние на процессы репродукции вируса в клетке, активации противовирусной активности естественных киллерных клеток. При этом у больных восстанавливаются показатели клеточного и гуморального иммунитета. Показано, что Реаферон-ЕС-Липинт повышает выработку собственного интерферона в организме, поддерживает иммунную систему организма, обеспечивает полноценный иммунный ответ при заражении.

## **Цели исследования**

Оценить клиническую эффективность и безопасность использования препарата Реаферон-ЕС-Липинт в составе комплексной терапии клещевого энцефалита (лихорадочная и менингеальная формы) в сравнении со стандартной терапией КЭ.

## **Задачи исследования**

1. На основании жалоб, клинических симптомов, показателей лабораторных исследований изучить терапевтическую эффективность комбинированной противовирусной терапии с использованием препарата Реаферон-ЕС-Липинт в сравнении со стандартной терапией КЭ.
2. Изучить особенности иммунного ответа пациентов, получавших препарат Реаферон-ЕС-Липинт, в сравнении с применением стандартного метода лечения.
3. Оценить безопасность, переносимость, частоту и характер нежелательных явлений при использовании предложенной схемы лечения КЭ препаратом Реаферон-ЕС-Липинт.
4. Обосновать необходимость применения препарата Реаферон-ЕС-Липинт при лечении клещевого энцефалита.

## **Дизайн исследования**

Проспективное, открытое, сравнительное исследование в параллельных группах.

## **Продолжительность клинических испытаний**

Активный период наблюдения составил 2 месяца (60 дней) от начала терапии.

## **Критерии включения**

- возраст – 18-65 лет;
- характерный клинико-эпидемиологический анамнез (присасывание клеща, посещение лесов, парков, употребление козьего молока; наличие общинфекционного синдрома с симптомами поражения нервной системы);
- продолжительность заболевания от 1 до 5 дней;
- информированное согласие.

## **Критерии исключения**

Критериями, не позволяющими принять участие в исследованиях, являлись:

- 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);
- онкологические заболевания;
- участие в другом клиническом эксперименте в течение предыдущих 30 дней;
- женщины в предменопаузный период (последняя менструация  $\leq 1$  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 и не согласны на проведение теста мочи на беременность во время участия в исследовании.

### **Группы испытуемых**

Для оценки клинической эффективности и безопасности препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» в комплексном лечении клещевого энцефалита (КЭ) проведено обследование и лечение 100 больных с диагнозом: клещевой энцефалит, менингеальная или лихорадочная форма, госпитализированных в два клинических центра: ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» (г. Пермь) и Сибирский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней, г. Томск. Исследования проходили в весенне-летний период 2009 г. Наблюдаемый контингент – лица обоих полов, в возрасте от 18 до 65 лет. Из них 50 больных с лихорадочной формой (ЛФ), 50 – с менингеальной формой (МФ) КЭ.

В зависимости от применяемого лечения все пациенты были рандомизированы в 4 группы:

*I группа (группа наблюдения)* – 25 больных с лихорадочной формой получали комплексную терапию КЭ с использованием «Реаферон-ЕС-Липинта».

*II группа (группа наблюдения)* – 25 больных с менингеальной формой получали комплексную терапию КЭ с использованием «Реаферон-ЕС-Липинта».

*III группа (группа сравнения)* – 25 больных с лихорадочной формой получали стандартную комплексную терапию КЭ (с противоклещевым иммуноглобулином).

IV группа (группа сравнения) – 25 больных с менингеальной формой получали стандартную комплексную терапию КЭ (с противоклещевым иммуноглобулином).

Больные с лихорадочной и менингеальной формами клещевого энцефалита рандомизированы в группы наблюдения (сравнения), равнозначные по полу и возрасту (табл. 1,2).

Таблица 1

**Характеристика больных с ЛФ КЭ по полу и возрасту**

Группы больных	Пол		Возраст (в годах)	P
	М	Ж		
I группа наблюдения (n=25)	15	10	46,5±4,87	>0,05
III группа сравнения (n=25)	12	13	39,3±4,36	>0,05

Таблица 2

**Характеристика больных с МФ КЭ по полу и возрасту**

Группы больных	пол		Возраст (в годах)	P
	М	Ж		
II группа наблюдения (n=25)	14	11	46,38±4,41	>0,05
IV группа сравнения (n=25)	13	12	52,0±5,11	>0,05

У пациентов с лихорадочной формой клещевого энцефалита зарегистрировано 47 случаев среднетяжелого течения и 3 случая легких форм. В I группе лихорадочная форма была средней тяжести – у 22 чел., легкая – у 3, в III группе у всех среднетяжелая форма. У пациентов с менингеальной формой клещевого энцефалита было зарегистрировано 48 случаев среднетяжелого течения. Во II группе менингеальная форма средней тяжести наблюдалась у 23 больных, тяжелая у 2 пациентов. В IV группе у всех пациентов зарегистрирована среднетяжелая форма.

**Схема назначения препарата и продолжительность приема**

В исследовании в зависимости от формы заболевания использованы следующие схемы лечения (Таблица 3).

Таблица 3.

## Схемы лечения и дозировка исследуемого препарата «Реаферон-ЕС-Липинт»

Формы клещевого энцефалита	Наблюдаемые группы	Используемые препараты	Дозировка	Схема применения
1	2	3	4	5
<i>Лихорадочная форма КЭ</i>	<b>I группа</b>	Реаферон-ЕС-Липинт	500000 МЕ/мл	перорально 2 раза в день (утром и вечером) за 30 минут до еды в течение 7 дней.
		противоклещевой иммуноглобулин	0,1 мл/1 кг веса	один раз в день в течение 3 суток, внутри мышечно
		растворы для дезинтоксикации и дегидратации, витамины		стандартные схемы
	<b>III группа</b>	противоклещевой иммуноглобулин	0,1 мл/1 кг веса	один раз в день в течение 3 суток, внутримышечно
		растворы для дезинтоксикации и дегидратации, витамины		стандартные схемы
<b>Менингеальная форма КЭ</b>	<b>II группа</b>	Реаферон-ЕС-Липинт	500000 МЕ/мл	перорально 2 раза в день (утром и вечером) за 30 минут до еды в течение 10 дней
		противоклещевой иммуноглобулин	0,1 мл/1 кг веса	один раз в день в течение 5 суток, внутримышечно
		растворы для дезинтоксикации и дегидратации, витамины		
	<b>IV группа</b>	противоклещевой иммуноглобулин	0,1 мл/1 кг веса	один раз в день в течение 5 суток, внутримышечно
		растворы для дезинтоксикации и дегидратации, витамины		стандартные схемы

Прием препарата Реаферон-ЕС-Липинт больные начинали в первый день поступления в стационар.

Приготовление суспензии препарата Реаферон-ЕС-Липинт осуществлялось непосредственно перед применением: содержимое флакона растворяли в 2 мл дистиллированной или кипяченой воды комнатной температуры, встряхивали в течение 1-5 минут до образования однородной суспензии.

### **Клиническое обследование**

Клиническое исследование включало в себя: сбор анамнеза, осмотр пациентов, лабораторные и инструментальные методы исследования. Учет частоты и характера побочных явлений и нежелательных эффектов проводимой терапии проводили ежедневно на протяжении 10 дней и далее на каждом очередном визите пациента. Лабораторные и инструментальные исследования (общий анализ крови, б/х анализ крови, общий анализ мочи) выполняли на 1, 10, 30 и 60 день от начала лечения. Исследование иммунологического профиля (типирование CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ лимфоцитов, определение иммуноглобулинов в крови, уровня интерферона  $\alpha$ ) проводили на 1, 10, 30 и 60 день от начала лечения. Исследование спинномозговой жидкости проводили пациентам с менингеальной и лихорадочной формой клещевого энцефалита двухкратно (1 и 10 день лечения). За время исследования пациенты находились под непрерывным наблюдением в стационаре в течение 21 дня и далее наблюдались амбулаторно в течение 2 месяцев от включения в исследование. За время наблюдения всем пациентам проводились консультации невропатолога, окулиста.

Контролем явилось исходное состояние пациентов (1 визит). Все сведения о пациентах заносили в Индивидуальные Регистрационные Карты, Дневник наблюдения.

Все обследованные лихорадочной формой клещевого энцефалита имели факт присасывания клеща или пребывания в лесу, были не вакцинированы и им не проводилась экстренная профилактика противэнцефалитным иммуноглобулином.

В группе пациентов с менингеальной формой клещевого энцефалита все обследованные имели факт присасывания клещей или пребывания в лесу. Все пациенты из группы наблюдения и из группы сравнения, не вакцинированы против КЭ. Двое больных из II группы и 1 из IV группы применяли экстренную профилактику КЭ с помощью специфического иммуноглобулина (таблица 4).

Таблица 4

Характеристика больных лихорадочной и менингеальной форм клещевого энцефалита по принципу проведения профилактической специфической иммунизации от клещевого энцефалита

Вид специфической иммунизации	Лихорадочная форма		Менингеальная форма	
	I группа (наблюдения)	III группа (сравнения)	II группа (наблюдения)	IV группа (сравнения)
Плановая сезонная вакцинация против КЭ	0	0	0	0
Экстренная иммунизация противоклещевым иммуноглобулином	0	0	2	1

### Критерии безопасности

Оценивали на основании частоты встречаемости и длительности негативных эффектов.

При этом учитывали показатели безопасности:

- головная боль;
- тошнота;
- рвота;
- температура тела;
- величина артериального давления;
- ЧСС;
- реакции кожи и слизистых (гиперемия, сыпь, бледность);
- характер стула;
- общий анализ мочи (содержание белка, глюкозы, клеточных элементов, солей, удельный вес);
- общий анализ крови (содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, лейкоцитарная формула);
- клинический биохимический анализ крови (содержание общего билирубина, активности аминотрансфераз (АсАТ, АлАТ).

## **Статистическая обработка результатов исследования**

Проведена статистическая обработка полученных данных с использованием методов описательной статистики с определением числовых характеристик переменных – средней арифметической (M), средней ошибки выборки (m). Достоверность различий между группами (p) в независимых и репрезентативных выборках оценивалась по t-критерию Стьюдента.

## **Результаты исследования**

### **Оценка клинической эффективности терапии в группе пациентов с лихорадочной формой клещевого энцефалита.**

До настоящего исследования пациенты не получали препарат Реаферон-ЕС-Липинт. Продолжительность периода от появления первых жалоб, до включения в исследование не превышал 5 дней.

Все женщины перед включением в настоящее исследование были проверены на наличие беременности с помощью одноразовых тестов «Министрип (ГравитестХГЧ)» (Канада). Результаты исследования – отрицательные.

При поступлении больные предъявляли жалобы на повышение температуры, головную боль, слабость, головокружение. В клинической картине преобладали явления лихорадки и инфекционного токсикоза: головная боль, головокружение, потливость, слабость (таблица 7,8). Неврологические нарушения незначительны, были преходящими.

Лихорадочная форма клещевого энцефалита имеет наиболее благоприятное течение. Продолжительность и интенсивность лихорадки является важным диагностическим и прогностическим признаком заболевания клещевым энцефалитом.

На скрининговом исследовании фебрильную температуру (38-39<sup>0</sup>С) регистрировали у 10 пациентов I группы наблюдения и у 13 пациентов III группы сравнения (таблица 5,6). У пациентов группы I фебрильная температура у 7 пациентов сохранялась до 1 дня, у 2 пациентов - до 2 дней и у 1 пациента - до 3 дней от начала терапевтических мероприятий. В группе сравнения регистрировали более длительный фебрильный период. У 6 пациентов фебрилитет сохранялся на протяжении 1 дня от начала терапевтических мероприятий, у 3 - до 2 дня исследования и у 4 - до 3 дня.

Субфебрильная температура тела (37-38<sup>0</sup>С) регистрировалась у 14 (56%) пациентов группы наблюдения и 12 (48%) пациентов группы сравнения.

Продолжительность температурной реакции свыше 3 дней от начала терапевтических мероприятий регистрировали у 3 (12%) пациентов в I группе наблюдения и у 16 (64%) пациентов в группе сравнения.

Субфебрильную температуру на 5 день наблюдения регистрировали у 1 (4%) пациента I группы наблюдения, и у 9 (36%) пациентов III группы сравнения. Температурную реакцию более 6 дней от начала терапевтических мероприятий регистрировали только в группе сравнения. При этом субфебрильная температура сохранялась у 1 пациента до 6 дня, у 2 - до 8 дня и у 1 - до 9 дня исследования.

Средняя продолжительность лихорадочного периода в группе пациентов с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт составила  $2,27 \pm 0,5$  дней, что достоверно короче в среднем на 2,23 дня, чем в группе сравнения (средняя продолжительность лихорадочного периода в группе сравнения  $4,5 \pm 0,5$  дней) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, установлено, что комплексная терапия с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт при лихорадочной форме КЭ сокращает продолжительность лихорадочного периода на 2,2 дня по сравнению с группой контроля.

**Таблица 5**

**Продолжительность лихорадки в группе больных лихорадочной формой клещевого энцефалита, принимавших препарат Реаферон-ЕС-Липинт**

№№ пациента	Температура/ дни								
	скрининг	1	2	3	4	5	6	7	8
3981	37,8	37,8	37,0						
4904	<b>38,0</b>	<b>38,0</b>							
4922	<b>38,1</b>	<b>38,1</b>	<b>38,1</b>						
5524									
4786	<b>38,0</b>	<b>38,0</b>	37,1						
4756	<b>39,0</b>	<b>39,0</b>	37,0						
4446	37,7	37,7	37,7	37,7					
4752	<b>39,2</b>	<b>38,7</b>	<b>39,2</b>						
4769	37,8	37,8							
5537	<b>38,2</b>	37,6							
5877	<b>39,0</b>	<b>38,2</b>	37,7						
5364	37,6	37,8							
3	37,8	37,8	37,0						
8	<b>38,5</b>	<b>38,5</b>	37,5	37,5	37,5	37,0			
10	37,5	37,5	37,0						
11	37,2	37,2	37,0						
13	<b>38,0</b>	<b>38,0</b>	37,5	37,5	37,0				
20	37,4	37,4	37,4	37,0					

34	37,6	37,6	37,6						
41	37,1	37,1	37,1						
42	<b>38,8</b>	<b>38,8</b>	<b>38,8</b>	<b>38,0</b>	37,0				
43	37,8	37,8	37,2	37,0					
44	37,7	37,7	37,7						
45	37,2	37,2	37,2						
51	37,8	37,8	37,6	37,2					

Указаны регистрируемые значения температуры тела превышающие нормальные параметры (свыше 36,9<sup>0</sup>С).

**Таблица 6**

**Продолжительность лихорадки в группе больных, лихорадочной формой клещевого энцефалита, получавших стандартную терапию**

№№ пациента	Температура/ дни										
	скрининг	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5322	<b>39,0</b>	<b>39,0</b>	<b>39,0</b>	<b>38,2</b>							
5668	<b>38,5</b>	<b>38,5</b>	37,3	37,2							
5452											
4680	37,6	37,6	<b>38,2</b>	37,6	37,2						
5203	37,0	37,0									
4976	<b>38,0</b>	<b>38,0</b>	<b>38,0</b>	37,5	37,2	37,2					
5324	37,0	37,0									
5751	37,3	37,3	37,2	37,2	37,2						
5864	<b>39,2</b>	<b>39,2</b>	37,0		37,2						
5246	<b>39,1</b>	<b>39,1</b>	<b>38,6</b>	37,3	37,2						
5718	<b>39,0</b>	<b>38,4</b>	<b>38,0</b>	<b>38,1</b>	37,1						
6025	<b>38,0</b>	37,7	37,3	37,3	37,3						
18	37,5	37,5	37,3	37,3	37,2	37,2	37,2				
26	37,2	37,2	37,3	37,2							
29	37,4	37,4	37,3								
35	<b>39,6</b>	<b>39,6</b>	37,8	37,2	37,2	37,2					
47	<b>38,9</b>	<b>38,9</b>	<b>38,8</b>	<b>38,0</b>	37,5	37,2					
48	37,6	37,6	37,6	37,2							
49	<b>38,0</b>	<b>38,0</b>	37,8	37,1							
50	<b>38,5</b>	<b>38,5</b>	<b>38,0</b>	<b>38,0</b>	37,2	37,2					
53	<b>38,2</b>	<b>38,2</b>	<b>38,0</b>	37,5	37,1	37,2					
54	<b>38,1</b>	<b>38,1</b>	37,8	37,5	37,5	37,5	37,0	37,0	37,0		
55	37,8	37,8	37,8	37,6	37,5	37,5	37,5	37,0	37,0		
19	37,5	37,5	37,5	37,3	37,3	37,3	37,4	37,3	37,5	37,0	
37	37,6	37,3	37,3	37,0	37,0						

Указаны регистрируемые значения температуры тела превышающие нормальные параметры (свыше 36,9<sup>0</sup>С).

На скрининговом обследовании пациенты в 100% случаев предъявляли жалобы на интенсивную головную боль. Продолжительность симптома в группе пациентов с

включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт составила  $4,4\pm 0,5$  дня, в группе сравнения  $5,56\pm 0,56$  дня (таблица 9).

Головокружение отмечали у 60% пациентов I группы, средняя продолжительность  $4,5\pm 0,6$  дней, и у 64% группы сравнения III, средняя продолжительность составила  $5,38\pm 0,47$  дней. К 5 дню исследования у пациентов I группы головокружение наблюдали у 1 пациента (4%), в III группе сравнения головокружение регистрировали у 5 больных (20%). У больных с лихорадочной формой КЭ, не принимавших Реаферон-ЕС-Липинт, головокружение отмечали на 0,9 дня дольше, чем в группе исследования. Продолжительность симптома головокружения в группе наблюдения была статистически достоверно короче, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Жалобы на потливость при поступлении регистрировали у 60% группы I и 24% группы III. Отмечали достоверное уменьшение продолжительности симптома в группе пациентов принимавших Реаферон-ЕС-Липинт в среднем на 3 дня ( $p < 0,05$ ).

Повышенную утомляемость, слабость отмечали у всех поступавших пациентов. Средняя продолжительность симптома составила  $6,96\pm 0,06$  дней в группе I с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт и  $8,16\pm 0,7$  дней в группе сравнения, выявленные различия не достоверны ( $p > 0,05$ ). К 10 дню наблюдения жалобы на слабость регистрировали у 5 (20%) пациентов I группы наблюдения и 12 (48%) пациентов группы сравнения. Отмечалась тенденция к более быстрому снижению проявлений слабости и утомляемости у пациентов, принимающих Реаферон-ЕС-Липинт.

Инъекцию сосудов конъюнктивы наблюдали при поступлении у 64% группы I и 44% группы III. В группе пациентов с включением в схему лечения препарата Реаферон-ЕС-Липинт выраженное снижение сосудистой реакции произошло уже к 3 дню. В группе контроля сосудистая реакция склер существенно не менялась в первые 3 суток. Выраженное, достоверное уменьшение продолжительности инъекции склер регистрировали в группе I, принимавших Реаферон-ЕС-Липинт. Средняя продолжительность симптома в группе I составила  $2,87\pm 0,22$  дня, что достоверно короче чем в группе сравнения ( $4,18\pm 0,44$  дней) ( $p < 0,05$ ).

Выполнение пальценосовой пробы у пациентов группы I с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт было затруднено у 9 (36%) человек при поступлении. Регистрировали уменьшение симптома к 4 суткам, неуверенность действий сохранялась у 4 (16%) пациентов, к 7 суткам затруднения в выполнении пальценосовой пробы не наблюдали ни у одного пациента. В III группе контроля выполнение пальценосовой пробы

было затруднено у 7 (28%) человек при поступлении, к 5 суткам сохранялось у 6 (24%) пациентов, неуверенности действий не наблюдали с 9 дня исследования.

Было установлено, что комплексная терапия с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт при лихорадочной форме клещевого энцефалита достоверно сокращает продолжительность симптомов инфекционного токсикоза (головокружение, потливость, инъекцию склер) по сравнению с группой контроля.

Средняя продолжительность нарушений координации движений в форме неуверенного выполнения пальценосовой пробы составила  $3,1 \pm 0,5$  дня у пациентов, принимавших Реаферон-ЕС-Липинт, что достоверно короче в среднем на 2,3 дня чем в группе наблюдения (средняя продолжительность симптома  $5,4 \pm 0,6$  дней) ( $p < 0,05$ ).

Пошатывание в позе Ромберга при поступлении отмечали у 9 пациентов I группы наблюдения, и у 6 пациентов III группы сравнения. К 3 суткам симптом регистрировали у 4 (16%) в обеих группах. Было установлено, что в группе пациентов с включением в схему лечения препарата Реаферон-ЕС-Липинт достоверное уменьшение нарушений координации (пошатывание в позе Ромберга) регистрируется к 4-5 дню исследования. Средняя продолжительность симптома составила  $2,1 \pm 0,3$  дня, что на 2,7 дня короче, чем в группе сравнения ( $4,8 \pm 0,9$  дня) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, установлено что комплексная терапия с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт при лихорадочной форме клещевого энцефалита достоверно сокращает продолжительность нарушений координации движений (неустойчивость в позе Ромберга, выполнение пальценосовой пробы) по сравнению с группой контроля.

Таблица 7

**Продолжительность основных симптомов лихорадочной формы клещевого энцефалита у больных, принимающих в составе комплексной терапии препарат Реаферон-ЕС-Липинт**

№№	Симптомы	Продолжительность симптомов (дни). Количество больных/% больных											
		1↓	2↓	3↓	4↓	5↓	6↓	7↓	8	9	10	13	17
1.	Головная боль	25/ 100	21/8 4	16/6 4	12/4 8	11/4 4	9/ 36	8/ 32	7/ 28	5/ 20	1/4		
2	Головокружение	15/6 0	11/4 4	10/4 0	6/ 24	1/4	1/4	1/4					
3	Потливость	15/6 0	12/4 8	12/4 8	5/ 20	5/ 20	5/ 20	3/ 12	2/8	1/4			
4	Слабость	25/1 00	24/9 6	23/ 92	21/ 84	20/ 80	17/ 68	14/ 56	12/ 48	7/ 28	5/ 20	3/ 12	2/8
5	Тошнота	6/ 24	1/4										
6	Рвота	3/ 12	1/4										
7	Инъекция склер	16/	9/	5/	5/								

		64	36	20	20								
8	Гиперемия зева	12/ 48	7/ 28	2/8	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4			
9	Выполняет ПНП неуверенно	9/ 36	7/ 28	6/ 24	4/ 16	2/8	2/8						
10	Пошатывание в позе Ромберга	9/ 36	6/ 24	4/ 16	1/4								
11.	Тремор рук	9/ 36	9/ 36	8/ 32	3/ 12	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4			
12.	Тремор век	2/8	1/4	1/4	1/4								
13.	нистагм	1/4	1/4	1/4									

Таблица 8

**Продолжительность основных симптомов лихорадочной формы клещевого энцефалита у больных, находящихся на стандартной схеме лечения**

№№	Симптомы	Продолжительность симптомов (дни). Количество больных/% больных												
		1↓	2↓	3↓	4↓	5↓	6↓	7↓	8	9	10	13	17	
1.	Головная боль	25/ 100	24/ 96	23/ 92	12/ 48	12/ 48	9/ 36	2/8	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	
2	Головокружение	16/ 64	15/ 60	14/ 56	13/ 52	5/ 20	1/4	1/4	1/4					
3	Потливость	6/ 24	6/ 24	6/ 24	6/ 24	6/ 24	6/ 24	6/ 24	6/ 24	2/8				
4	Слабость	25/ 100	24/ 96	23/ 92	22/ 88	19/ 76	18/ 72	18/ 72	17/ 68	14/ 56	12/ 48	7/ 28	4/ 16	
5	Тошнота	5/ 20	1/4											
6	Рвота	3/ 12												
7	Инъекция склер	11/ 44	11/ 44	9/ 36	5/ 20	4/ 16	1/4							
8	Гиперемия зева	11/ 44	9/ 36	6/ 24	5/ 20	4/ 16	1/4	1/4	1/4					
9	Выполняет ПНП неуверенно	7/ 28	7/ 28	7/ 28	6/ 24	3/ 12	3/ 12	3/ 12	3/ 12					
10	Пошатывание в позе Ромберга	6/ 24	6/ 24	4/ 16	3/ 12	3/ 12	3/ 12	2/8	1/4					
11.	Тремор рук	7/ 28	7/ 28	6/ 24	6/ 24	5/ 20	4/ 16	3/ 12	2/8	1/4				
12.	Тремор век	3/ 12	3/ 12	3/ 12	3/ 12	3/ 12	3/ 12	3/ 12	3/ 12	3/ 12	3/ 12	3/ 12	2/8	

Таблица 9

**Продолжительность основных клинических симптомов (пациенты с лихорадочной формой КЭ)**

симптом	Группа наблюдения (I группа)		Группа контроля (III группа)	
	% наблюдения	Продолжительность (дни) M±m	% наблюдения	Продолжительность (дни) M±m
Повышение температуры	100	2,2±0,22	100	4,5±0,51*

Головная боль	100	4,4±0,5	100	5,56±0,55
Головокружение	60	3,4±0,48	64	5,4±0,47*
Потливость	60	4,53±0,6	24	7,5±0,56*
Слабость	100	6,9±0,61	100	8,16±0,69
Тремор рук	36	4,66±0,56	28	5,28±0,75
Инъекция склер	64	2,87±0,22	44	4,18±0,44*
Гиперемия зева	48	3,16±0,51	44	3,36±0,59
Выполняет ПНП неуверенно	36	3,11±0,51	28	5,42±0,61*
Пошатывание в позе Ромберга	36	2,1±0,3	24	4,8±0,87*

\* -  $P < 0,05$  различия между группами достоверны

Развития хронических форм клещевого энцефалита, а также двухволнового течения заболевания в I и III группах не было установлено ни в одном случае.

Таким образом, противовирусная терапия КЭ с включением в схему назначений препарата Реаферон-ЕС-Липинт отличается большей клинической эффективностью по сравнению с традиционной серотерапией, достоверно сокращая длительность основных клинических симптомов (повышения температуры, головокружения, потливости, инъекции склер, нарушений координации движений, выполнения пальценосовой пробы, устойчивости в позе Ромберга) и предотвращая хронизацию процесса.

Всем пациентам проведена спинномозговая пункция – плеоцитоз был в пределах нормы (1-3 клетки в  $1\text{мм}^3$ ).

По данным литературы, при КЭ происходит избирательное поражение Т-системы иммунитета, что связывают с размножением возбудителя в тимусе и изменением рецепторных структур Т-лимфоцитов, пораженных вирусом (Кветкова Э.А., 1984, Алексеева А.А., 1994, Бабанцева В.П. 1988).

В острый период КЭ у больных лихорадочной формой КЭ наблюдалось снижение количества  $CD4+$ ,  $CD20+$  и иммунорегуляторного индекса ( $CD4+/CD8+$ ). Изучение иммунного статуса больных лихорадочной формой КЭ, вошедших в I и III группы представлено в таблице 10.

Исследование иммунологического профиля пациентов I группы наблюдения, получавших Реаферон-ЕС-Липинт, показало достоверное увеличение содержания Т-лимфоцитов-хелперов  $CD4+$  на 10 день исследования по сравнению с III группой контроля.

В период наблюдения регистрировали снижение уровня цитотоксических лимфоцитов  $CD8+$  у пациентов I группы, у пациентов группы сравнения относительное содержание  $CD8+$  повышалось. Достоверное различие показателя регистрировали к 60 дню исследования.

Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) достоверно повышался у пациентов I группы наблюдения, принимавших Реаферон-ЕС-Липинт, к 60 дню наблюдения. В группе сравнения значения иммунорегуляторного индекса существенно не менялись на протяжении всего периода наблюдения.

Было установлено что комплексная терапия с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт достоверно влияет на иммунологический профиль (CD4+, CD8+, ИРИ) по сравнению с группой контроля, при лихорадочной форме клещевого энцефалита.

Таблица 10

**Исследование иммунограммы пациентов с лихорадочной формой клещевого энцефалита**

Показатели	I группа наблюдения (M ± m)				II группа сравнения (M ± m)			
	Скрининг (1 день)	Визит 12 (10 день)	Визит 15 (30 день)	Визит 18 (60 день)	Скрининг (1 день)	Визит 12 (10 день)	Визит 15 (30 день)	Визит 18 (60 день)
CD 4+% (36,1±1,9)	38,16±1,8	43,28±2,3* *	42,04±2,4	43,6±2,1	39,04±1,8	35,5±1,6* *	40,1±1,6	39,5±1,8
CD 8+% (17,6±1,8)	23,72±1,38	23,88±1,8	23,12±1,6	20,8±1,4 **	24,9±1,6	26,9±1,4	25,3±1,5	26,7±1,5 **
CD 16+%	12±1,1	11,04±1,09	12,04±1,2	11,87±1,1	12,84±1,55	10,75±1,32	12,5±0,9	13,26±1,5
CD 20+% (14,1±1,6)	12,9±1,04	12,52±1,07	10,12±0,97	10,87±1,1	9,16±0,8	10,37±0,85	10,6±0,8	9,68±0,4
CD4+/CD8+ (2,05±0,06)	1,6±0,15	2,0±0,15	2,1±0,18	2,2±0,17 *	1,8±0,14	1,7±0,14	1,7±0,17	1,7±0,12
JgG (г/л) 12,61±10,4	14,±0,8	15,6±0,6	17,35±0,91**	16,02±0,35	14,35±0,5	14,64±0,51	14,7±0,64* *	15,02±0,48
Jg A(г/л)	2,62±0,16	2,68±0,19	2,54±1,00	2,50±0,11	2,36±0,11	2,35±0,12	2,25±0,08	2,20±0,14
Jg M(г/л) 1,26±0,21	1,2±0,04	1,17±0,06	1,17±0,09	1,16±0,04	0,99±0,04	1,1±0,02	1,15±0,1	1,13±0,12
Интерферон альфа	8,17±2,5	14,7±2,04*	12,02±1,72*	7,81±1,85	8,57±2,3	9,9±1,45	9,45±1,1	3,25±1,20

\* - P < 0,05 различия достоверны в группе по сравнению со скрининговым исследованием

\*\* - P < 0,05 различия достоверны между группами

Методом ИФА у всех заболевших лихорадочной формой была исследована динамика специфических иммуноглобулинов классов IgG и IgM. По окончании курса терапии препаратом Реаферон-ЕС-Липинт достоверно повысились титры IgG (30 день исследования), уровень IgM колебался незначительно. В контрольной группе больных, получавших стандартное лечение, отмечена незначительная тенденция к повышению указанных показателей.

Таким образом установлено что комплексная терапия с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт влияет на гуморальный ответ при лихорадочной форме клещевого энцефалита способствуя повышению титров IgG к 30 дню обследования по сравнению с группой контроля.

При изучении динамики накопления интерферона–альфа было установлено повышение уровня интерферона к 10 или 30 дню, что отмечалось у всех пациентов I группы, принимавших препарат Реаферон-ЕС-Липинт: среднее значение содержания в сыворотке крови интерферона  $\alpha$  на 10, 30 день наблюдения составило соответственно  $14,7 \pm 2,04$  \* ( $p \leq 0,05$ ) и  $12,02 \pm 1,72$  \* ( $p \leq 0,05$ ).

В группе сравнения, напротив, среднее содержание интерферона оставалось практически неизменным на протяжении 30 дней наблюдения, а к 60 отмечается снижение до  $3,25 \pm 0,2$  ( $p \geq 0,05$ ).

Повышение титра интерферона на протяжении 30 дней и более от начала терапии в I группе свидетельствует о продолжительном иммуностимулирующем эффекте препарата Реаферон-ЕС-Липинт, под влиянием которого, помимо повышения уровня экзогенного интерферона, происходит повышение наработки эндогенного интерферона, т.е. стимулируется интерферогенез.

В процессе исследования было установлено, что комплексная терапия с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт при лихорадочной форме клещевого энцефалита по сравнению с группой контроля:

- сокращает продолжительность лихорадочного периода на 2,2 дня ( $p \leq 0,05$ );
- сокращает продолжительность симптомов инфекционного токсикоза (головокружение – на 0,9 дней, потливость - на 3 дня, инъекцию склер – на 1,3 дня ( $p \leq 0,05$ ), головную боль – на 1,1 дня, слабость – на 1,2 дня ( $p > 0,05$ ));
- сокращает продолжительность нарушений координации движений (неустойчивость в позе Ромберга – на 2,7 дней, выполнение пальценосовой пробы – на 2,3 дня ( $p \leq 0,05$ ));
- положительно влияет на иммунологический профиль (повышается содержание CD4+, понижается CD8+, повышается величина ИРИ ( $p \leq 0,05$ ));
- повышает уровень интерферона к 10 дню от начала терапии, этот уровень сохраняется длительное время (к 30 дню содержание интерферона практически не изменяется);
- влияет на гуморальный ответ при лихорадочной форме клещевого энцефалита, способствуя повышению титров IgG к 30 дню.

Таким образом, противовирусная терапия КЭ с включением в схему назначений препарата Реаферон-ЕС-Липинт отличается большей клинической эффективностью по сравнению с традиционной серотерапией, достоверно сокращая длительность основных клинических симптомов (повышения температуры, головокружения, потливости, инъекции склер, нарушений координации движений, выполнения пальценосовой пробы, устойчивости в позе Ромберга), оказывает положительное влияние на состояние иммунной системы (клеточного и гуморального звена) и предотвращает хронизацию процесса.

### **Оценка клинической эффективности терапии в группе пациентов с менингеальной формой клещевого энцефалита.**

До настоящего исследования пациенты не получали препарат Реаферон-ЕС-Липинт. Продолжительность периода от появления первых жалоб, до включения в исследование не превышал 5 дней.

Все женщины перед включением в настоящее исследование были проверены на наличие беременности с помощью одноразовых тестов «Министрип (ГравитестХГЧ)» (Канада). Результаты исследования – отрицательные.

Менингеальная форма клещевого энцефалита характеризуется вовлечением в процесс мозговой оболочки, тяжесть поражения центральной нервной системы определяет клиническую картину заболевания. При поступлении больные предъявляли жалобы на повышение температуры, интенсивную головную боль, резкую слабость, тошноту, рвоту. В клинической картине преобладали явления лихорадки, инфекционного токсикоза и симптомы раздражения мозговых оболочек - интенсивная головная боль, светобоязнь, тошнота, слабость. При осмотре регистрировали менингеальные симптомы - ригидность мышц затылка, симптомы Кернига и Брудзинского, симптомы поражения черепно-мозговых нервов (таблица 13,14).

На скрининговом исследовании фебрильную температуру (38-39<sup>0</sup>С) регистрировали у 18 (72%) пациентов II группы наблюдения и у 20 (80%) пациентов IV группы сравнения (таблица 11,12).

У пациентов группы II фебрильная температура у 12 человек сохранялась до 1 дня, у 4 человек - до 2 дней и у 4 пациентов - более длительно. У 4 пациентов регистрировали возвращение фебрильной температуры после 2-3 дней благополучия. При этом повторное повышение температуры до фебрильных значений у 3 пациентов наблюдалась не более чем 2 дня, и у 1 пациента фебрилитет сохранялся в течение 7 дней. Это характерно для

клиники менингеальной формы клещевого энцефалита, при котором преодоление вирусом гематоэнцефалического барьера сопровождается рекуррентной лихорадкой.

В группе сравнения регистрировали более длительный фебрильный период. У 10 пациентов фебрилитет сохранялся на протяжении 1 дня от начала терапевтических мероприятий, у 2 - до 2 дня исследования, у 3 пациентов – 3 дня, у 3 пациентов - 4 дня, у 4 пациентов- 5 дней. У 2 больных из группы сравнения IV развилось двухволновое течение заболевания. Повторно повышение температуры регистрировали на 13 сутки от начала лечения, после 6 дней благополучия (температура в пределах нормальных значений).

Субфебрильная температура тела (37-38<sup>0</sup>С) регистрировалась у 7 (28%) пациентов группы наблюдения и 5 (20%) пациентов группы сравнения. Продолжительность температурной реакции свыше 4 дней регистрировали у 5 пациентов в группе наблюдения III и у 16 (64%) пациентов в группе сравнения.

Средняя продолжительность лихорадочного периода во II группе составила 3,42±0,36 дня, что достоверно короче в среднем на 1,88 дня, чем в группе сравнения (5,3±0,6\*) (p≥0,05).

У пациентов группы наблюдения, принимавших препарат Реаферон-ЕС-Липинт, на фоне проводимой терапии ни в одном случае не наблюдали утяжеления состояния больного. Это может свидетельствовать о влиянии схемы лечения клещевого энцефалита с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт на развитие клинического течения заболевания и облегчение варианта протекания клещевого энцефалита.

Таким образом установлено, что комплексная терапия с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт при менингеальной форме клещевого энцефалита достоверно сокращает продолжительность лихорадочного периода на 1,88 дня по сравнению с группой контроля

**Таблица 11**

**Продолжительность лихорадки в группе больных менингеальной формой клещевого энцефалита (II), получавших препарат Реаферон-ЕС-Липинт**

№№ пациента	Температура/ дни										
	скрининг	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	<b>39</b>	37,8	37,5	37,5	37	37	37				
7	<b>39</b>	<b>38,5</b>	<b>38,5</b>	37,8	37,3						
9	<b>38</b>	<b>38</b>	37								
14	<b>38,5</b>	<b>38,5</b>	<b>38</b>	37,5							
40	37,7	37,7	37,4	37,1	37,1	37,1	37				
30	37,8	37,8	37,5	37,5	37,5						
4	<b>38</b>	37,2	37,2	37							

39	37,7	37,7	37	37							
25	<b>38</b>	<b>38</b>	37	37							
6	37,8	37	37								
1	37,5	37	37								
21	<b>38</b>	<b>38</b>	37	37							
5963	37,2	37,1	37,1	37,6	37,2						
5969	<b>38</b>	36									
5634	<b>38,7</b>	<b>38,2</b>	37,2								
5640	<b>38,5</b>	37,8	38,6	37,8	38,2	37,7	38,4				
5416	<b>39,8</b>	36,8	36,4	<b>38,6</b>	<b>39,2</b>	<b>38,7</b>	<b>38,4</b>	<b>38,5</b>	<b>38,4</b>	<b>38,2</b>	
4974	<b>38,9</b>	36,2									
4787	<b>38,6</b>	37,2									
3955	37,4	36,6									
4647	<b>38,1</b>	<b>38,1</b>				<b>38</b>	37,6				
4941	<b>39</b>	<b>38</b>									
4230	<b>38,8</b>	<b>38,8</b>	<b>38,6</b>			<b>39,2</b>	37				
4727	<b>39,5</b>	36,6	37,1		<b>38,9</b>						
4982	<b>39</b>	<b>39,7</b>	<b>38,7</b>	37	37,4	37					

Указаны регистрируемые значения температуры тела превышающие нормальные параметры (свыше 36,9<sup>0</sup>С).

Таблица12

**Продолжительность лихорадки в группе больных менингеальной формой клещевого энцефалита (IV), получавших стандартную терапию**

№№ пациен та	Температура/ дни											
	скрининг	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	13
5	37	37,9	37,6	37,4								
27		<b>38</b>	37,5	37,5	37,5	37,4	37,3	37				
28	<b>38,5</b>	<b>38</b>	37,8	37,9	37,5	37,3	37,5	37,3	37,3	37,3	37	37
31	<b>38</b>	<b>38</b>	37,8	37,5	37,5	37,5	37,3	37,3	37,3	37	37	37
36	<b>38</b>	<b>38</b>	37,8	37,5	37,3	37	37					
12	37,5	37,5	37,2	37,3	37	37	37					
52	<b>38</b>	<b>38</b>	37,8	37,8	37,5	37,5	37	37				
16	<b>39</b>	<b>39</b>	<b>38,7</b>	<b>38,2</b>	<b>38,4</b>	<b>38,6</b>	37,4	37	37			
24	<b>38,6</b>	<b>38</b>	<b>38,2</b>	<b>38,4</b>	<b>38</b>	37,6	37,2	37				
23	<b>38,1</b>	<b>38</b>	<b>38,4</b>	<b>38,2</b>	<b>38,1</b>	<b>38</b>	37,1	37				
22	<b>38,2</b>	<b>38</b>	<b>38</b>	<b>38</b>	37,7	37,7	37	37				
32	37,6	<b>38</b>	<b>38,2</b>	<b>38,4</b>	<b>38,2</b>	<b>38</b>	37	37				
4348	<b>38,5</b>	<b>38</b>	<b>38,4</b>	<b>38,2</b>	<b>39</b>		<b>39,4</b>					
4084*		37	37									
4237	<b>39,5</b>	35	<b>38,4</b>									
3849	<b>38,2</b>	<b>39,7</b>	<b>38,5</b>	<b>38,5</b>	<b>38,6</b>	<b>38,3</b>	37,2	37				
3859	<b>38</b>	<b>38,8</b>										
4144	<b>39,5</b>	35,5	37,5	37								
4457	<b>39</b>	<b>39</b>										
4308	<b>38</b>	37,8	<b>38,9</b>	<b>38</b>	37,8	37,8						
4567	<b>38,4</b>	36,4	<b>38,4</b>	37,2								
5559	<b>38</b>	36,7										
3828	<b>38,4</b>	<b>38,4</b>	<b>38,4</b>	<b>38</b>	36,4	38,3						
4735	<b>40</b>	<b>38,7</b>	37,7									

4362*	38	38	37	36,8	36,5						
-------	----	----	----	------	------	--	--	--	--	--	--

Указаны регистрируемые значения температуры тела превышающие нормальные параметры (свыше 36,9 °С).

\*- указаны пациенты с двухволновым течением заболевания

Головную боль регистрировали в 100% случаев на скрининговом исследовании у II группы наблюдения и у 80% группы сравнения. Средняя продолжительность симптома в группе пациентов принимавших Реаферон-ЕС-Липинт составила  $6,08 \pm 0,6$  дня, что достоверно короче на 2,2 дня чем в группе контроля  $8,3 \pm 0,5$  дня ( $p < 0,05$ ) (таблица 15).

Жалобы на тошноту, рвоту при поступлении регистрировали у 4 (16%) пациентов группы II, и у 9 (36%) группы IV. К 3 суткам у пациентов с включением в схему назначений препарата Реаферон-ЕС-Липинт тошноты не отмечалось, в группе сравнения к 3 дню тошнота прошла у 3 пациентов, а у 6 жалобы сохранялись до 5 дня исследования.

Таким образом, комплексная терапия с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт при менингеальной форме клещевого энцефалита достоверно сокращает такое проявление менингизма как интенсивная головная боль по сравнению с группой контроля, также имеется тенденция к снижению длительности и интенсивности тошноты и рвоты.

Повышенную утомляемость, слабость отмечали у всех поступавших пациентов. У 50% пациентов принимавших Реаферон-ЕС-Липинт жалобы на выраженную слабость уменьшались уже к 10 дню, в группе сравнения у половины наблюдаемых пациентов слабость наблюдалась до 17 дня. Средняя продолжительность симптома составила  $9,2 \pm 0,6$  дней во II группе (с использованием Реаферон-ЕС-Липинта) и  $11,4 \pm 0,6$  дней в группе сравнения, выявленные различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

Исчезновение симптомов инфекционного токсикоза (инъекции сосудов склер, гиперемия носоглотки, гиперемия лица) наблюдали в более ранний срок в группе пациентов, принимавших препарат Реаферон-ЕС-Липинт, однако выявленные различия не достоверны.

Ригидность мышц наблюдали у 44 (88%) и 42 (84%) пациентов при поступлении во II и IV группах соответственно. К 8 дню исследования ригидность мышц шеи зарегистрирована у 3 пациентов группы, получавшей препарат Реаферон-ЕС-Липинт и у 5 пациентов группы сравнения. Средняя продолжительность симптома в группе II контроля  $2,98 \pm 0,48$ , что достоверно короче на 1,92 дня, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Исчезновение менингеальных симптомов Кернига, Брудзинского наблюдали в более ранний срок в группе II, с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт. Симптом Кернига регистрировали при поступлении у 16 (64%) пациентов каждой группы, при этом в группе пациентов, принимавших Реаферон-ЕС-Липинт, симптом сохранялся до 7 дня

исследования, а в группе сравнения - у 4 пациентов до 9 дня исследования и у 2 - до 10 дня.

Установлено что комплексная терапия с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт при менингеальной форме клещевого энцефалита достоверно сокращает проявления симптома менингизма (ригидность мышц шеи, появление симптомов Кернига) по сравнению с группой контроля.

Преходящие нарушения координации движений, пошатывание в позе Ромберга регистрировали при поступлении у 14 пациентов II группы и 12 пациентов IV группы. При этом в 50% случаев у принимавших Реаферон-ЕС-Липинт нарушения проходили уже к 4 дню наблюдения, а в группе сравнения неуверенность в позе Ромберга у половины исследуемой группы сохранялась до 8 дня. Средняя продолжительность симптома во II группе наблюдения составила  $6,5 \pm 1,6$  дней, а в группе сравнения  $6,7 \pm 1,0$  дней ( $p \geq 0,05$ ). Статистически отмечалась тенденция к снижению продолжительности нарушений координации при выполнении пальценосовой пробы во II группе.

При осмотре у пациентов с МФ КЭ регистрировали явления поражений черепно-мозговых нервов.

У 2 пациентов II группы наблюдения, и у 3 пациентов группы сравнения в период наблюдения регистрировали симптомы поражения 7 пары черепно-мозговых нервов. В группе пациентов принимавших Реаферон-ЕС-Липинт отмечается меньшая продолжительность (до 2 дней) очаговых нарушений, в группе сравнения симптомы регистрировались дольше (до 5 дней).

Таблица 13

**Продолжительность основных симптомов менингеальной формы клещевого энцефалита у больных, принимающих в составе комплексной терапии препарат Реаферон-ЕС-Липинт**

№№	Симптомы	Продолжительность симптомов (дни). Количество больных/% больных											
		1↓	2↓	3↓	4↓	5↓	6↓	7↓	8↓	9↓	10↓	13	17
1.	Головная боль	25/ 100	25/ 100	19/ 76	17/ 68	13/ 52	12/ 48	10/ 40	8/3 2	5/2 0	4/1 6	2/8	1 /4
2	Слабость	25/ 100	24/ 96	22/ 88	22/ 88	21/ 84	20/ 80	17/ 68	14/ 56	14/ 56	12/ 48	9/3 6	4/1 6
3	Тошнота	4/1 6	2/8	2/8									
4	Иньекция склер	9/3 6	9/3 6	6/2 4	4/1 6	4/1 6	3/1 3	1/4					
5	Гиперемия зева	12/ 48	11/ 44	7/ 28	5/ 20	4/1 6	2/8	2/8					
6	Гиперемия лица	5/2 0	5/2 0	3/1 2	2/8	2/8	¼						
7	Ригидность	22/ 88	20/ 80	15/ 60	11/ 44	10/ 40	9/3 6	6/2 4	3/1 2	2/8	1/4	1/4	1/4

	мышц шеи												
8	Симптом Кернига	16/64	13/52	10/40	9/36	5/20	4/16	2/8					
9	Выполняет ПНП неуверенно	11/44	9/36	9/36	7/28	4/16	3/12	3/12	3/12	3/12	3/12	3/12	3/12
10	Пошатывание в позе Ромберга	14/56	12/48	9/36	6/24	5/20	5/20	5/20	5/20	4/16	3/12	2/8	2/8
11.	Тремор рук	2/8	2/8	2/8	2/8	2/8	2/8	2/8	2/8	2/8	2/8	2/8	2/8
12.	Нарушение функции ЧМН	2/8	2/8										

Таблица 14

**Продолжительность основных симптомов менингеальной формы клещевого энцефалита у больных, находящихся на стандартной схеме лечения заболевания**

№№	Симптомы	Продолжительность симптомов (дни). Количество больных/% больных												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	13	17	
1.	Головная боль	20/80	20/80	20/80	20/80	20/80	20/80	15/60	11/44	10/40	7/28	5/20	3/12	
2	Слабость	25/100	25/100	25/100	25/100	24/96	24/96	23/92	23/92	23/92	21/84	19/76	16/64	
3	Тошнота	9/36	6/24	6/24	5/20									
4	Инъекция склер	14/56	14/56	11/44	10/40	8/32	6/24	2/8	1/4					
5	Гиперемия зева	12/48	12/48	11/44	7/28	7/28	5/20							
6	Гиперемия лица	10/40	10/40	7/28	5/20	2/8	1/4							
7	Ригидность мышц шеи	21/84	21/84	19/76	17/68	15/60	11/44	8/32	5/20	3/12	2/8	2/8		
8	Симптом Кернига	16/64	16/64	10/40	10/40	10/40	10/40	8/32	6/24	4/16	2/8			
9	Выполняет ПНП неуверенно	10/40	10/40	10/40	10/40	9/36	8/32	4/24	2/8	1/4				
10	Пошатывание в позе Ромберга	12/48	10/40	10/40	10/40	9/36	8/32	6/24	6/24	4/16	4/16	3/12	2/8	
11.	Тремор рук	7/28	7/28	7/28	6/24	4/24	4/24	4/24	4/24	2/8	2/8	2/8	2/8	
12.	Нарушение функции ЧМН	3/12	2/8	2/8	1/4	1/4								

Таблица 15

**Продолжительность основных клинических симптомов (пациенты с менингеальной формой КЭ)**

симптом	Группа наблюдения (I группа)		Группа контроля (II группа)	
	% наблюдения	Продолжительность (дни) M±m	% наблюдения	Продолжительность (дни) M±m
Повышение температуры	100	3,42±0,36*	100	5,3±0,6*
Головная боль	100	6,08±0,6*	80	8,3±0,5*
Тошнота	16	2±0,5	36	2,5±0,5
Потливость	60	8,61±0,9	24	9,75±0,8
Слабость	100	9,2±0,6*	100	11,4±0,6*

Гиперемия зева	48	3,7±0,6	48	4,0±0,4
Инъекция склер	36	4,2±0,6	56	4,7±0,4
Ригидность мышц шеи	48	4,5±0,6*	44	6±0,6*
Неустойчивость в позе Ромберга	14	6,5±1,6	12	6,7±1,0
Выполняет ПНП неуверенно	88	6,2±1,7	84	6,5±0,7
Симптом Кернига	64	2,98±0,48*	64	4,9±0,77*

\* - P < 0,05 различия между группами достоверны

В ликворе отмечалась статистически достоверное снижение показателя цитоза на 10 день наблюдения. Регистрируется тенденция к снижению содержания белка на 10 день в группе наблюдения (табл. 16). В группе сравнения в эти же сроки снижения цитоза не происходит, а количество белка, напротив, увеличивается.

Установлено что комплексная терапия с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт сокращает сроки нормализации ликвора (по показателю цитоз) в сравнении с группой контроля, при менингеальной форме клещевого энцефалита.

Таблица 16

**Показатели ликвора у больных менингеальной формой клещевого энцефалита**

Показатели	2 гр. наблюдения		4 гр. сравнения	
	1 визит	11 визит	1 визит	11 визит
Цитоз	112,4±21,40*	52,40±19,45*	78,5±7,56	59,46±7,95
Белок (мг/л)	912±213	485±146	1232±149	3041±259

\*-различия в группе достоверны (p<0.05)

Избирательное поражение Т-системы иммунитета при остром клещевом энцефалите исследователи связывают с размножением вируса в тимусе. Глубина вирусиндуцированной депрессии Т-иммунитета и ее продолжительность прямо коррелируют с тяжестью клинического течения острого клещевого энцефалита.

В иммунограмме пациентов группы II на скрининговом обследовании регистрировали нормальные значения показателя количества субпопуляции Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+) среднее значение по группе 40,24±1,8, у группы сравнения регистрировали значения ниже нормальных у 15 (60%) пациентов, средний показатель 34,76±1,9. Можно предположить, что пациенты группы сравнения имели незначительный дефицит Т-хелперного звена на начальном этапе исследования. По сообщению [61], у пациентов с менингеальной формой клещевого энцефалита исследовался иммунный

статус, и у большинства выявлен вторичный иммунодефицит с преимущественным снижением количества лимфоцитов фенотипа CD3+ и CD4+.

Значение среднего показателя содержания Т-хелперов у пациентов с включением Реаферон-ЕС-Липинта сохранялись на всех этапах исследования в пределах нормальных значений и отмечалась тенденция к незначительному повышению к 60 дню исследования по сравнению с группой контроля. Относительное повышение общего количество Т-хелперов на 10, 30 день исследования в группе сравнения возможно связано с разрешением признаков иммунодефицита, средние значения показателя на всех этапах исследования оставались относительно ниже, чем в группе наблюдения IV, выявленные колебания не носили достоверный характер.

Во II группе наблюдения регистрировали снижение содержания цитотоксических Т-лимфоцитов-супрессоров (CD8+) к 30 дню наблюдения ( $20,68 \pm 1,7$ ), в группе сравнения этот показатель незначительно увеличился. Относительное снижение числа цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов во II группе наблюдения по сравнению с группой контроля носило достоверный характер ( $p < 0,05$ ).

Достоверное увеличение показателя CD16+ (НК-клетки) к 10 дню исследования ( $13 \pm 1,1$ ) и содержания CD20+ (общее количество В-лимфоцитов) к 60 дню исследования ( $8,3 \pm 0,8$ ) в группе пациентов, принимавших Реаферон-ЕС-Липинт, по сравнению с IV группой сравнения, свидетельствует о снижении эффекта вирусиндуцированной депрессии клеточного звена.

В группе II отмечалось повышение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) к 10, 30 и 60 дню; достоверное увеличение показателя по сравнению с группой контроля IV наблюдали на 10 и 30 день исследования ( $p < 0,05$ ).

Таким образом установлено, что комплексная терапия с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт при менингеальной форме клещевого энцефалита влияет на иммунологический профиль крови (по показателям CD8+, CD16+, CD20+, ИРИ) в сравнении с группой контроля.

Таблица 17

**Исследование иммунограммы пациентов с менингеальной формой клещевого энцефалита**

Показатели	III группа наблюдения (M ± m)				IV группа сравнения (M ± m)			
	Скрининг (1 день)	Визит 11 (10 день)	Визит 15 (30 день)	Визит 18 (60 день)	Скрининг (1 день)	Визит 11 (10 день)	Визит 15 (30 день)	Визит 18 (60 день)
CD 4+% ( $36,1 \pm 1,5$ )	$40,24 \pm 1,8$	$39,88 \pm 1,6$	$37,96 \pm 1,6$	$40,9 \pm 1,5$	$34,76 \pm 1,9$	$36,16 \pm 1,6$	$38,3 \pm 1,4$	$37,5 \pm 1,7$
CD 8+% ( $17,6 \pm 1,8$ )	$22,12 \pm 1,3$	$22,1 \pm 1,1$	$20,68 \pm 1,7^{**}$	$22,3 \pm 1,4$	$25,5 \pm 1,9$	$26,3 \pm 1,6$	$26,5 \pm 1,6^{**}$	$26,2 \pm 1,9$

CD 16+%	13,3±1,1	13±1,1**	15,6±2,6	13,65±1,4	11,08±1,3	9,5±0,8**	11,6±1,1	12,75±0,8
CD 20+% (14,1±1,6)	12,2±1,1	11,28±0,9	10,4±0,9	11,7±0,9**	9,16±0,8	10,4±0,75	10,08±0,7	8,3±0,8*
CD4+/CD8+ (2,05±0,06)	1,9±0,1	2,1±0,1**	2,04±0,15**	2,2±0,36	1,6±0,13	1,76±0,14*	1,69±0,1**	1,72±0,1
JgG (г/л) 12,61±10,4	15,29±0,28	14,70±0,47	15,62±0,39	16,17±0,22	14,37±0,40	15,55±0,32	14,61±0,42	14,78±0,43
JgM (г/л) 1,26±0,21	2,56±0,27	2,40±0,20	2,41±0,13	2,50±0,07	2,39±1,12	2,22±0,08	2,15±0,09	2,14±0,08
Интерферон альфа	17,5±4,1	32,12±7,3*	21,3±4,5	19,16±4,2	11,54±3,8	10,4±5,61	11,1±5,32	5,5±3,8

\* -  $P < 0,05$  различия достоверны между группами

Методом ИФА у всех заболевших менингеальной формой была исследована динамика специфических иммуноглобулинов классов IgG и IgM. По окончании курса терапии с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт отмечали тенденцию к повышению уровня титра IgG ( $p < 0,05$ ), уровень IgM колебался незначительно. В контрольной группе больных, получавших стандартное лечение, отмечена незначительная тенденция к повышению указанных показателей.

При изучении динамики накопления интерферона–альфа было установлено повышение уровня интерферона к 10 и 30 дню, что отмечалось у всех пациентов II группы: среднее значение содержания в сыворотке крови интерферона  $\alpha$  на 10, 30 день наблюдения составило соответственно 32,12±7,3 ( $p \leq 0,05$ ) и 21,3±4,5 ( $p > 0,05$ ).

В группе сравнения, напротив, среднее содержание интерферона оставалось практически неизменным на протяжении 30 дней наблюдения, а к 60 отмечается снижение до 5,5±3,8 ( $p \geq 0,05$ ). Повышение содержания интерферона наблюдалось только у 4(16%) человек.

Повышение титра интерферона на протяжении 30 дней и более от начала терапии в II группе свидетельствует о продолжительном иммуностимулирующем эффекте препарата Реаферон-ЕС-Липинт, под влиянием которого, помимо повышения уровня экзогенного интерферона, происходит повышение наработки эндогенного интерферона, т.е. стимулируется интерферогенез.

Установлено что комплексная терапия с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт при менингеальной форме клещевого энцефалита достоверно повышает титры интерферона на 10 день наблюдения в сравнении с группой контроля.

В процессе исследования было установлено, что комплексная терапия с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт при менингеальной форме клещевого энцефалита по сравнению с группой контроля:

- сокращает продолжительность лихорадочного периода на 1,88 дня ( $p \leq 0,05$ );

- сокращает длительность проявления менингеальных симптомов (ригидность мышц шеи – 1,5 дня, симптом Кернига – на 1,9 дней ( $p \leq 0,05$ ));
- сокращает продолжительность симптомов инфекционного токсикоза (головную боль – на 2,2 дня, слабость – на 2,2 дня ( $p \leq 0,05$ ), потливость – на 1,1 дня ( $p > 0,05$ ));
- сокращает продолжительность нарушений координации движений (неустойчивость в позе Ромберга, выполнение пальценосовой пробы ( $p > 0,05$ ));
- сокращает сроки нормализации ликвора (по цитозу – достоверно, по содержанию белка – выраженная тенденция к снижению);
- положительно влияет на иммунологический профиль (понижается содержание CD8+, повышается величина ИРИ ( $p \leq 0,05$ ));
- повышает уровень интерферона к 10 дню от начала терапии;
- влияет на гуморальный ответ при лихорадочной форме клещевого энцефалита, способствуя повышению титров IgG к 30 дню.

Таким образом, противовирусная терапия КЭ с включением в схему назначений препарата Реаферон-ЕС-Липинт отличается большей клинической эффективностью по сравнению с традиционной серотерапией, достоверно сокращая длительность основных клинических симптомов (повышения температуры, головной боли, слабости, менингеальных симптомов), оказывает положительное влияние на состояние иммунной системы (клеточного и гуморального звена) и предотвращает хронизацию процесса (не развивалось двухволновое течение заболевания).

### **Оценка безопасности**

Препарат «Реаферон-ЕС-Липинт, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь, 250000 МЕ, 500000 МЕ, 1000000 МЕ» разрешен к медицинскому применению с 2001 года на территории Российской Федерации (регистрационное удостоверение № ЛСР-000011 от 20.03.2007). Зарегистрирован в республике Беларусь (регистрационное удостоверение № 8993/09 от 30.06.2009 г.), в Азербайджанской республике (регистрационное удостоверение DV № 09-00175 от 24.06.2009 г.), и под названием «Липоферон» в Украине (регистрационные удостоверения № UA/5368/01/01 от 13.11.2006 г., № UA/5368/01/02 от 17.09.2008 г., № UA/5368/01/03 от 26.11.2008 г.). Необходимо отметить, что наш клинический опыт применения препарата при различной инфекционной патологии (грипп и другие ОРВИ) не выявил развития нежелательных эффектов ни в одном случае.

Оценка безопасности осуществлялась на основании объективных (клиническое наблюдение, показатели лабораторных тестов) и субъективных критериев. Каждому больному был выдан Дневник наблюдения, в котором он отображал свое самочувствие при приеме препарата.

### **Оценка безопасности препарата у больных лихорадочной формой КЭ**

Ежедневно всем больным измерялись артериальное давление и частота сердечных сокращений. В первые три дня у 12 больных лихорадочной формой КЭ, вошедших в I группу, и 11 больных из III группы наблюдалась тахикардия до 96-98 ударов в минуту. В последующие сроки наблюдения ЧСС не превышала 70. Артериальное давление у пациентов с лихорадочной формой КЭ не выходило за пределы 130/90.

Одним из показателей реактивности организма человека являются гематологические изменения, происходящие в организме в результате различных воздействий. Установлено, что применение препарата не вызывало достоверных изменений количества гемоглобина, лейкоцитов и эритроцитов в период наблюдения (таблица 18). В I группе наблюдаемых выявлено достоверное снижение СОЭ ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с больными, не принимавшими Реаферон-ЕС-Липинт.

При исследовании морфологического состава периферической крови больных выявлено достоверное повышение количества лимфоцитов в группе, принимавших исследуемый препарат.

## Показатели гемограммы у больных с лихорадочной формой клещевого энцефалита

	Группа I (наблюдения)				Группа III (контроля)			
	Скрининг (M±m)	11 визит (M±m)	15 визит (M±m)	18 визит (M±m)	Скрининг (M±m)	11 визит (M±m)	15 визит (M±m)	18 визит (M±m)
Эритроциты	4,52± 0,12	4,47± 0,08	4,59± 0,09	4,61± 0,09	4,19± 0,09	4,33± 0,10	4,37± 0,10	4,44± 0,08
Гемоглобин	140,5± 3,16	138,15± 1,66	140,22± 1,55	142,19± 1,55	139,53± 3,72	135,76 ±2,39	138,73 ±2,53	138,57± 1,86
Лейкоциты	5,55± 0,34	5,66± 0,36	5,13± 0,24	5,27± 0,17	6,09± 0,46	6,07± 0,34	5,68± 0,27	5,35± 0,19
Эозинофилы	1,62± 0,27	1,73± 0,27	2,3± 0,22	2,43± 0,12	1,66± 0,34	1,93± 0,34	2,21± 0,24	2,58± 0,14
Палочкояд. нейтрофилы	3,52± 1,1	1,78± 0,26	2,32± 0,10	2,38± 0,13	4,1± 1,05	2,04± 0,24	2,24± 0,23	2,41± 0,21
Сегментояд. нейтрофилы	56,09± 2,23	55,65± 2,62	61,97± 7,15	62,55± 1,31	57,48± 2,01	55,44± 1,63	60,61± 1,21	61,67± 1,85
Лимфоциты	34,08± 3,15	44,85± 1,85*	41,86± 2,59	40,49± 2,24	34,56± 1,56	34,97± 1,39	36,9± 1,8	36,16± 2,3
Моноциты	6,04± 0,52	6,83± 0,54	7,51± 0,32	6,29± 0,32	5,38± 0,77	6,12± 0,74	7,22± 0,81	7,23± 0,56
Тромбоциты	216,17± 7,12	231,24± 11,4	218,32± 4,24	216,38± 4,43	214,9± 8,34	216,82 ±4,69	214,4± 7,56	214,18± 6,95
СОЭ	11,47± 1,92	6,9± 1,52*	6,57± 0,66	5,70± 0,68	9,43± 1,61	10,87± 1,92	9,23± 1,43	8,34± 1,61

\* - P < 0,05 различия достоверны

Основная часть биохимических процессов, осуществление которых направлено на поддержание внутренней среды организма, протекает в печени. Для выявления возможного повреждающего действия препарата Реаферон-ЕС-Липинт на печень исследовали активность ферментов аминотрансфераз и уровень общего билирубина сыворотки крови больных.

Как показали проведенные исследования, применение препарата не вызывало существенных изменений уровня общего билирубина и активности указанных ферментов во все сроки наблюдения. Колебания исследуемых показателей носило функциональный характер и не выходило за интервалы физиологической нормы (таблица 19).

**Показатели биохимического анализа крови у больных с лихорадочной формой клещевого энцефалита**

Показатель	Группа I (наблюдения)				Группа III (контроля)			
	Скрининг (M±m)	11 визит (M±m)	15 визит (M±m)	18 визит (M±m)	Скрининг (M±m)	11 визит (M±m)	15 визит (M±m)	18 визит (M±m)
Билирубин (мкмоль/л)	16,17± 1,63	12,9± 1,05	12,08± 0,74	10,9± 0,64	13,37± 1,62	13,46± 1,33	12,19± 1,03	11,95± 1,39
АСТ (ммоль/л)	0,46± 0,07	0,38± 0,06	0,37± 0,04	0,33± 0,03	0,42± 0,06	0,39± 0,04	0,38± 0,04	0,35± 0,03
АЛТ (ммоль/л)	0,54± 0,09	0,50± 0,06	0,42± 0,07	0,38± 0,04	0,59± 0,15	0,61± 0,11	0,51± 0,09	0,44± 0,05

Для выявления влияния препарата на выделительную функцию почек проводили общий анализ мочи (удельный вес, содержание белка, сахара, лейкоцитов, эритроцитов, клеток эпителия). В течение всего периода наблюдения не было выявлено патологических изменений в моче ни у одного больного. Изменение удельного веса мочи представлено в таблице 20.

Таблица 20

**Показатели общего анализа мочи у больных с лихорадочной формой клещевого энцефалита**

Показатель	Группа I (наблюдения)				Группа III (контроля)			
	Скрининг (M±m)	11 визит (M±m)	15 визит (M±m)	18 визит (M±m)	Скрининг (M±m)	11 визит (M±m)	15 визит (M±m)	18 визит (M±m)
Удельный вес	1,015± 0,001	1,014± 0,001	1,016± 0,002	1,015± 0,002	1,014± 0,002	1,015± 0,001	1,014± 0,001	1,014± 0,002

Таким образом, результаты исследования безопасности применения препарата Реаферон-ЕС-Липинт у больных лихорадочной формы клещевого энцефалита свидетельствуют об его хорошей переносимости и безопасности.

**Оценка безопасности препарата у больных с менингеальной формой клещевого энцефалита**

Ежедневно всем больным измерялись артериальное давление и частота сердечных сокращений (ЧСС). В первые три дня у всех больных менингеальной формой КЭ, вошедших во II и IV группы наблюдалась тахикардия до 93-100 ударов в минуту. В последующие сроки наблюдения ЧСС не превышала 70. Артериальное давление у пациентов с менингеальной формой КЭ не выходило за пределы 130/90.

Исследование показателей периферической крови свидетельствует, что применение исследуемого препарата у больных с МФКЭ не вызвало достоверных изменений количества гемоглобина, лейкоцитов и эритроцитов в течение всего периода наблюдения. Во II группе выявлено достоверное снижение СОЭ ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с больными, не принимавшими Реаферон-ЕС-Липинт. В обеих группах больных с менингеальной формой КЭ (II и IV группы) наблюдалось увеличение количества лимфоцитов, изменения носили достоверный характер у пациентов, принимавших Реаферон-ЕС-Липинт (таблица 21).

Таблица 21

**Показатели гемограммы у больных с менингеальной формой клещевого энцефалита**

	Группа II (наблюдения)				Группа IV (контроля)			
	Скрининг (M±m)	11 визит (M±m)	15 визит (M±m)	18 визит (M±m)	Скрининг (M±m)	11 визит (M±m)	15 визит (M±m)	18 визит (M±m)
Эритроциты	4,46± 0,18	4,49± 0,12	4,52± 0,14	4,62± 0,15	4,67± 0,16	4,57± 0,11	4,65± 0,13	4,72± 0,16
Гемоглобин	143,1± 5,76	141,6± 4,34	143,51± 3,8	144,4± 3,6	140,4± 5,4	140,4± 3,9	139,3± 4,4	140,1± 4,19
Лейкоциты	8,96± 1,1	6,9± 0,56	5,59± 0,35	5,35± 0,24	8,4± 1,06	6,5± 0,59	7,06± 0,68	5,64± 0,56
Эозинофилы	1,98± 0,9	1,75± 0,62	2,07± 0,62	2,56± 0,32	1,8± 0,71	1,92± 0,48	2,46± 0,42	2,43± 0,54
Палочкояд. нейтрофилы	3,92± 0,98	2,75± 0,53	2,41± 0,43	2,58± 0,2	3,7± 0,57	3,25± 0,78	2,32± 0,31	2,36± 0,18
Сегментояд. нейтрофилы	63,9± 4,21	58,25± 2,87	57,38± 3,17	59,38± 2,86	64,51± 3,28	58,89± 2,15	62,04± 1,57	61,33± 2,08
Лимфоциты	23,63± 3,6	37,82± 2,86*	39,07± 2,78*	31,96± 2,08*	31,5± 3,42	34,4± 2,53	32,72± 2,06	30,08± 2,38
Моноциты	6,53± 0,84	5,97± 0,62	7,65± 0,51	6,97± 0,72	5,6± 0,73	5,92± 0,7	7,04± 0,63	7,38± 0,69
Тромбоциты	197,5± 12,1	206,48± 9,86	209,41± 8,34	207,18± 7,86	207,72± 8,9	212,5± 7,1	208,1± 7,56	211,84± 7,85
СОЭ	14,5± 3,7	9,87± 2,65	7,92± 1,24*	6,63± 1,38*	12,25± 1,85	11,2± 2,56	9,53± 2,03	7,08± 0,98

\* -  $P < 0,05$  различия достоверны

Результаты исследования показателей, характеризующих функциональное состояние печени свидетельствуют, что применение препарата не вызвало существенных изменений уровня общего билирубина и активности аланин- и аспартат-аминотрансфераз во все сроки наблюдения. Колебания исследуемых показателей носило функциональный характер и не выходило за интервалы физиологической нормы (таблица 22).

Таблица 22

**Показатели биохимического анализа крови у больных с менингеальной формой клещевого энцефалита**

Показатель	Группа III (наблюдения)				Группа IV (контроля)			
	Скрининг (M±m)	11 визит (M±m)	15 визит (M±m)	18 визит (M±m)	Скрининг (M±m)	11 визит (M±m)	15 визит (M±m)	18 визит (M±m)
Билирубин (мкмоль/л)	17,31± 1,28	13,96± 0,99	13,12± 0,56	12,53± 0,43	15,45± 1,11	12,4± 0,92	12,61± 0,56	11,98± 0,63
АСТ (ммоль/л)	0,48± 0,09	0,43± 0,05	0,39± 0,04	0,29± 0,03	0,39± 0,04	0,39± 0,03	0,38± 0,06	0,34± 0,03
АЛТ (ммоль/л)	0,61± 0,12	0,63± 0,11	0,44± 0,08	0,39± 0,04	0,56± 0,14	0,52± 0,12	0,47± 0,06	0,39± 0,07

Ни у одного пациента в обеих группах с менингеальной формой в анализах мочи не было обнаружено сахара и белка. В осадке мочи у всех обследованных лиц лейкоциты были единичными. Данные по исследованию удельного веса мочи представлены в таблице 23.

Таблица 23

**Показатели общего анализа мочи у больных с менингеальной формой клещевого энцефалита**

Показатель	Группа III (наблюдения)				Группа IV (контроля)			
	Скрининг (M±m)	11 визит (M±m)	15 визит (M±m)	18 визит (M±m)	Скрининг (M±m)	11 визит (M±m)	15 визит (M±m)	18 визит (M±m)
Удельный вес	1,008± 0,004	1,009± 0,007	1,007± 0,002	1,010± 0,003	1,011± 0,003	1,007± 0,006	1,012± 0,003	1,011± 0,002

Результаты исследования безопасности применения препарата Реаферон-ЕС-Липинт у больных менингеальной форм клещевого энцефалита свидетельствуют об его хорошей переносимости и безопасности.

**Выводы**

1. Установлена клиническая эффективность использования схемы комплексной терапии с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт при лихорадочной и менингеальной формах клещевого энцефалита.
2. Комплексная терапия с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт сокращает продолжительность лихорадочного периода на 2,2 дня при лихорадочной форме и на 1,88 дня при менингеальной форме клещевого энцефалита по сравнению со стандартной схемой лечения.

Комплексная противовирусная терапия с включением Реаферон-ЕС-Липинта сокращает продолжительность основных клинических симптомов инфекционного токсикоза (головная боль, слабость, головокружение, потливость, инъекция склер), менингеальных

нервов, симптомов раздражения мозговых оболочек: ригидность мышц шеи – на 1,5 дня, симптом Кернига – на 1,9 дней), т. е. способствует более быстрому регрессу симптомов, предотвращает хронизацию процесса, предупреждает развитие двухволнового течения клещевого энцефалита.

4. Установлено сокращение сроков нормализации показателей ликвора при исследовании спинномозговой жидкости у пациентов менингеальной формой клещевого энцефалита по сравнению с контрольной группой. В группе, получавшей комплексную терапию с применением Реаферон-ЕС-Липинта цитоз на 10 день исследования сократился в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) (в контрольной группе – в 1,3 раза); содержание белка в ликворе в группе с применением Реаферон-ЕС-Липинта уменьшилось в 1,9 раза ( $p > 0,05$ ), в контрольной группе – напротив, содержание белка повысилось.
5. Комплексная терапия с применением препарата Реаферон-ЕС-Липинт оказывает иммуномодулирующее влияние, способствует улучшению иммунологических показателей клеточного звена иммунитета: повышению относительного содержания Т-лимфоцитов CD4+, CD16+, CD 20+ коэффициента CD4+/8+ (иммунорегуляторный индекс), снижению относительного содержания цитотоксических лимфоцитов CD8+. Комплексная терапия с включением препарата Реаферон-ЕС-Липинт влияет на гуморальный ответ при лихорадочной форме клещевого энцефалита способствуя повышению титров IgG к 30 дню обследования по сравнению с группой контроля.
6. Противовирусная терапия с включением в схему назначений Реаферон-ЕС-Липинта индуцирует систему эндогенного интерферона: повышает уровень интерферона альфа на 10, 30 день исследования.
7. Реаферон-ЕС-Липинт безопасен для применения, не вызывает нежелательных реакций.

Исполнители:

Заместитель главного врача по медицинской работе  
ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница»,  
г. Пермь



Л.М. Наумова

Заведующая кафедрой инфекционных болезней  
ФПК и ППС СибГМУ, г. Томск, д.м.н., профессор



К.И. Чуйкова

Ассистент кафедры, к.м.н.



Л.Л. Катаныхова