

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.373:578.245].03:616.831-002-022:578.833.26]-084

Казаковцев С.Л.^{1,2}, Сологуб Т.В.¹, Цветков В.В.¹

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА

¹ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург;

²ГБУЗ РК «Республиканская инфекционная больница», 167000, г. Сыктывкар

Применение противовирусного клещевого иммуноглобулина как основного лечебно-профилактического средства имеет недостаточно высокую эффективность. В качестве средства постэкспозиционной профилактики и лечения клещевого вирусного энцефалита перспективным представляется использование препарата тилорон.

Цель исследования – определить целесообразность использования препарата тилорон для экстренной профилактики клещевого вирусного энцефалита и оценить его эффективность в комплексной терапии больных лихорадочной и менингеальной формами этой инфекции.

Оценку эффективности постэкспозиционной профилактики клещевого вирусного энцефалита проводили в двух группах лиц (по 100 человек в каждой), пострадавших от присасывания вирусформного клеща. Пациенты обеих групп обратились за медицинской помощью в первые 48 ч с момента присасывания клеща. Никто из пострадавших не был вакцинирован от данного заболевания и не имел серологических маркеров инфекции. Согласно имеющимся нормативным документам пациентам обеих групп проводили постэкспозиционную профилактику противовирусным клещевым иммуноглобулином в стандартной дозе. Пациенты 2-й группы дополнительно получали индуктор интерферона препарат тилорон. Для оценки терапевтической эффективности препарата тилорон проведен анализ клинико-лабораторной картины верифицированного клещевого вирусного энцефалита у 40 пациентов, проходивших лечение в Республиканской инфекционной больнице Сыктывкара в период с 2010 по 2015 г. Изучались динамика клинических симптомов, гематологические и биохимические показатели, данные ликвора, некоторые иммунологические показатели: CD4, CD8, CD4/CD8, Ig M и Ig G. Для сравнительной оценки эффективности терапии все обследованные были разделены на 4 группы в зависимости от клинического диагноза и проводимой этиотропной терапии.

Среди пациентов, получавших комбинированную постэкспозиционную профилактику с включением препарата тилорон, заболевание развивалось достоверно реже, без формирования очаговых форм. Применение тилорона в комплексной терапии уменьшало продолжительность основных клинических проявлений у больных с лихорадочной и менингеальной формами заболевания, способствовало более быстрой санации ликвора, восстановлению субпопуляций Т-лимфоцитов.

Индуктор интерферона тилорон – эффективное средство в комплексе лечебно-профилактических мероприятий клещевого вирусного энцефалита.

Ключевые слова: клещевой вирусный энцефалит; постэкспозиционная профилактика; тилорон; лечение лихорадочных форм; лечение менингеальных форм.

Для цитирования: Казаковцев С.Л., Сологуб Т.В., Цветов В.В. Целесообразность использования индукторов интерферона в комплексной терапии в профилактике клещевого вирусного энцефалита. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21(6): 329-334. DOI: 10.17816/EID40937

Kazakovtsev S.L.^{1,2}, Sologub T.V.¹, Tsvetkov V.V.¹

THE USE OF INTERFERON INDUCERS IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT FOR THE PREVENTION OF TICK-BORNE VIRAL ENCEPHALITIS

¹Research Institute of Influenza, 15/17, Professora Popova str., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation;

²Republican Hospital for Infectious Diseases, 6, Garazhnaya str., Syktyvkar, 167000, Russian Federation

The use of immunoglobulin preparations for the postexposure prevention of tick-borne encephalitis as the main therapeutic and prophylactic agent fails to have enough high efficiency. For the postexposure prevention and treatment of tick-borne viral encephalitis the use of preparation tiloroin seems to be appropriate.

Objective. To determine the expedience of the use of the preparation tiloron for the emergency prevention of tick-borne viral encephalitis and to evaluate its effectiveness in the treatment of patients with febrile and meningeal forms of this infection.

Materials and Methods. The evaluation of post-exposure prophylaxis of tick-borne was carried out in two groups of individuals (each group was consisted of 100 cases), suffered from the suction of ticks infected by encephalitis virus. Both groups sought for medical help in the first 48 hours after the moment of the tick suction. None of the victims has not been vaccinated against the disease and had no serological markers of infection. According to existing regulations, patients in both groups received post-exposure prophylaxis antiviral tick immunoglobulin in the standard dose. Patients of the second group additionally received an interferon inducer drug tiloron. For the evaluation of the therapeutic efficacy of the drug tiloron there was executed the analysis of clinical and laboratory picture of verified tick-borne viral encephalitis in 40 patients treated at "Republican Hospital for Infectious Diseases" of the city of Syktyvkar in the period from 2010 to 2015. There were studied the dynamics of clinical symptoms, haematological and biochemical markers, CSF, certain immunological indices: CD4, CD8, CD4/CD8, IgM and IgG. For the comparative assessment of the effectiveness of treatment, all the examined patients were divided into 4 groups depending on the clinical diagnosis and ongoing taken causal treatment.

Для корреспонденции: Казаковцев Сергей Леонидович, аспирант, науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: petfuser887@mail.ru

Results. Among the patients received post-exposure prophylaxis with inclusion of the preparation tiloron, the disease developed significantly less often, without the formation of focal forms. The use of tiloron in combination therapy reduced the duration of main clinical manifestations in patients with febrile and meningeal forms of the disease, contributed to a more rapid rehabilitation of cerebrospinal fluid, recovery of subpopulations of T-lymphocytes.

Conclusions. Immunomodulating inductor tiloron is effective in complex treatment and prevention of tick-borne viral encephalitis.

Key words: tick-borne viral encephalitis; post-exposure prophylaxis; tiloron; treatment of febrile forms, treatment of meningeal forms.

For citation: Kazakovtsev S.L., Sologub T.V., Tsvetkov V.V. The use of interferon inducers in the comprehensive treatment for the prevention of tick-borne viral encephalitis. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2016; 21(6): 329-334. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40937

For correspondence: Sergey L. Kazakovtsev, MD, postgraduate student of the Research Institute of Influenza, 15/17, Professora Popova str., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation. E-mail: petfuser887@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 07.09.2016

Accepted 15.11.2016

Введение

С момента первого клинического описания и по сегодняшний день клещевой вирусный энцефалит (КВЭ) сохраняет наибольшую актуальность среди всех заболеваний, передающихся клещами. Этому способствуют высокий уровень и широкое распространение заболевания с расширением зооареала этой инфекции, полиморфизм клинических проявлений с поражением различных отделов нервной системы, неблагоприятные исходы. К настоящему времени накопилось множество данных, характеризующих различные аспекты КВЭ: изучены этиологическая структура и эпидемиологические особенности, иммунопатогенез и разнообразие клинических проявлений заболевания, исходы и механизмы формирования прогрессивного течения. Вместе с тем существующие сегодня средства и методы терапии и экстренной профилактики обладают недостаточно высокой эффективностью. Назначение противовирусного клещевого иммуноглобулина (ПВКИ) составляет основу лечебно-профилактических мероприятий при КВЭ. Однако, по мнению ряда авторов, использование данного средства имеет существенные недостатки: ограниченные сроки применения и угнетение синтеза собственных антител при постэкспозиционной профилактике, препарат не действует на вирус внутри клетки, не препятствует развитию прогрессивных форм заболевания. Поэтому оптимизация существующих и разработка новых схем лечения и экстренной профилактики КВЭ – важнейшие направления проводимых терапевтических и профилактических мероприятий, особенно в условиях низких темпов вакцинации и прогнозируемого ухудшения эпидемиологической ситуации с ростом заболеваемости КВЭ.

В последнее десятилетие в литературе активно обсуждают вопросы применения иммуноориентированных препаратов для профилактики и этиотропной терапии заболевания. Отмечают позитив-

ное влияние рекомбинантных интерферонов и их индукторов на повышение эффективности терапии КВЭ. У лиц, получавших интерфероны и их индукторы, улучшались показатели клеточного и гуморального иммунитета, снижалась частота развития очаговых форм болезни.

К перспективным препаратам для лечения и профилактики КВЭ можно отнести тилорон – низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона. Препарат стимулирует образование в организме интерферонов альфа, бета, гамма, усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов.

Цель настоящего исследования – оценка возможности использования препарата тилорон в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при КВЭ в сравнении со стандартными схемами лечения и профилактики.

Материалы и методы

Для проведения исследования проанализированы данные государственной статистической отчетности Центра гигиены и эпидемиологии РК по заболеваемости КВЭ в РК за 1994–2014 гг. Для оценки эффективности постэкспозиционной профилактики КВЭ в течение 2013–2015 гг. были сформированы две группы лиц, пострадавших от присасывания клеща на территории Республики Коми, по 100 человек в каждой, в возрасте от 18 до 70 лет. Критерии включения в исследование: документированный факт присасывания клеща на территории региона, подтвержденная методом ИФА вирусоформность клеща, обращение за медицинской помощью в течение 48 ч от момента присасывания, отсутствие в анамнезе специфической профилактики КВЭ, а также отсутствие в крови специфических антител к вирусу клещевого энцефалита. Пациенты обеих групп согласно имеющимся нормативным документам получали по-

стэкспозиционную профилактику ПВКИ в стандартной дозе. Пациенты 2-й группы дополнительно получали тилорон в таблетированной форме в течение 18 дней в дозе 125 мг/сут. В первые два дня препарат назначался ежедневно 1 раз в день, затем – через день в течение 16 дней. Курсовая доза составила 1,25 г. Оценку эффективности профилактики проводили с учетом факта развития заболевания и/или появления в крови специфических антител к ВКЭ класса IgM.

Для оценки терапевтической эффективности препарата тилорон использовали данные клинико-лабораторного обследования 40 больных лихорадочной и менингеальной формами КЭ в возрасте 18–70 лет, находившихся на стационарном лечении в Республиканской инфекционной больнице Сыктывкара в период с 2010 по 2015 гг. Больные были разделены на четыре группы в зависимости от клинической формы КЭ и способа лечения: 1-я группа ($n = 10$ человек; 7 мужчин и 3 женщины) – больные с лихорадочной формой КВЭ, получавшие стандартную терапию ПВКИ в дозе 0,1 мл/кг, 1 раз в сутки, в течение 3 дней; 2-я группа ($n = 10$; 6 мужчин и 4 женщины) – пациенты с лихорадочной формой КВЭ, получавшие дополнительно к стандартной терапии тилорон 125 мг/сут, ежедневно в первые два дня, далее – через день в течение 16 дней, курсовая доза – 1,25 г; 3-я группа ($n = 10$; 6 мужчин и 4 женщины) – больные с менингеальной формой КВЭ, получавшие стандартную терапию ПВКИ в дозе 0,1 мл/кг, 2 раза в сутки, в течение 5 дней; 4-я группа ($n = 10$; 6 мужчин и 4 женщины) – больные с менингеальной формой КВЭ, получавшие дополнительно к стандартной терапии тилорон 125 мг/сут, ежедневно в первые два дня, далее – через день в течение 36 дней, курс лечения составил 2,5 г.

Диагноз: клещевой вирусный энцефалит формулировался на основании данных комплексного клинико-эпидемиологического и лабораторного исследования. У всех пациентов методом ИФА с использованием тест-систем: Векто ВКЭ-IgM и Векто ВКЭ-IgG (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) определяли наличие IgM и IgG к вирусу клещевого энцефалита. Общеклинические методы исследования включали ежедневный осмотр с оценкой неврологического статуса, общие анализы крови и биохимические показатели (на 1-й и 20-й дни от начала терапии), исследование ликвора (на 1-, 10- и 20-й дни от начала терапии). В динамике заболевания оценивали следующие иммунологические показатели: CD4, CD8, CD4/CD8, IgM и G (на 1-й и 20-й дни лечения). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Проверку на нормальность распределения в выборке с помощью критерия Шапиро–Уилка. Вычисляли средние

показатели, ошибку среднего, для сравнения двух групп использовали критерий Стьюдента. При множественных сравнениях использовали дисперсионный анализ и критерий Ньюмена–Кейсла. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ эффективности постэкспозиционной профилактики клещевого энцефалита позволил установить, что частота развития манифестных форм заболевания среди пострадавших от присасывания клеща в 1-й группе составила 7%, во 2-й – 1% ($p < 0,05$). У трех пациентов 1-й группы КВЭ протекал в очаговой форме, с развитием летального исхода у одного больного. У одного пациента заболевание протекало в инаппарантной форме, и еще у трех имела место лихорадочная форма болезни. У больного из 2-й группы наблюдали лихорадочную форму КВЭ с благоприятным исходом заболевания. Считаем, что препарат тилорон можно с успехом использовать в качестве метода постэкспозиционной профилактики КВЭ.

Анализ характера клинического течения заболевания у 20 больных лихорадочной формой КВЭ показал, что заболевание у всех пациентов начиналось остро. Как правило, больные указывали даже час, когда его состояние резко ухудшилось. У всех больных наблюдалась лихорадка с повышением температуры до фебрильных цифр, у 12 пациентов имели место ломящие и тянущие боли в мышцах и артралгии, 10 больных жаловались на приступы сердцебиения, першение в горле и тошноту. Все пациенты отмечали выраженную головную боль, у 8 больных имела место рвота. У всех отмечалась выраженная астенизация, которая в ряде случаев сохранялась вплоть до выписки пациента из стационара. Несмотря на то что подобная симптоматика была характерна для обеих групп, длительность таких клинических проявлений, как лихорадка и слабость, зависела от характера проводимой терапии. Так, у пациентов, получавших в комбинированной терапии тилорон, лихорадочный период был в 2 раза короче, чем у больных 1-й группы. Кроме того, получавшие тилорон отмечали улучшение самочувствия и уменьшение слабости уже на 3–4-й день от начала терапии (табл. 1). При анализе характера изменений показателей периферической крови у больных лихорадочной формой КЭ установлено, что при поступлении в стационар у подавляющего большинства пациентов наблюдали умеренный лейкоцитоз ($11,1 \pm 2,7 \cdot 10^9/\text{л}$ в 1-й группе и $11,7 \pm 2,9 \cdot 10^9/\text{л}$ во 2-й; $p > 0,05$). После проведенной терапии к 20-му дню лечения у большинства пациентов наблюдали снижение уровня лейкоцитов до нормальных значений ($8,1 \pm 2,2 \cdot 10^9/\text{л}$ в 1-й группе и $7,9 \pm 2,8 \cdot 10^9/\text{л}$ во 2-й; $p > 0,05$).

Клинические проявления менингеальной фор-

Таблица 1

Продолжительность основных симптомов у пациентов с лихорадочной формой КВЭ в зависимости от вида этиотропной терапии, $M \pm m$

Симптом	Продолжительность, дни		Критерий
	1-я группа (ПВКИ) $n = 10$	2-я группа (ПВКИ + тилорон) $n = 10$	
Повышение температуры	6,7 $\pm$ 1,2	3,5 $\pm$ 1,0	$t = 2,1$; $p < 0,05$
Головная боль	7,9 $\pm$ 1,4	7,6 $\pm$ 1,3	$t = 0,2$; $p > 0,05$
Головокружение	5,8 $\pm$ 1,2	5,2 $\pm$ 1,1	$t = 0,4$; $p > 0,05$
Тошнота	3,8 $\pm$ 0,7	4,1 $\pm$ 0,8	$t = 0,3$; $p > 0,05$
Рвота	1,8 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,5	$t = 0,4$; $p > 0,05$
Катаральные явления	3,8 $\pm$ 0,8	3,4 $\pm$ 0,6	$t = 0,4$; $p > 0,05$
Миалгии	2,2 $\pm$ 0,5	1,9 $\pm$ 0,5	$t = 0,4$; $p > 0,05$
Артралгии	3,5 $\pm$ 0,9	4,0 $\pm$ 0,9	$t = 0,4$; $p > 0,05$
Гиперемия кожи лица	4,5 $\pm$ 0,9	4,4 $\pm$ 0,9	$t = 0,1$; $p > 0,05$
Слабость	15,8 $\pm$ 2,4	9,1 $\pm$ 2,1	$t = 2,1$; $p < 0,05$
Менингеальные симптомы	1,2 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,3	$t = 0,3$; $p > 0,05$

мы КВЭ характеризовались симптомами интоксикации и умеренно выраженным синдромом внутричерепной гипертензии (табл. 2). У всех больных имелись воспалительные изменения в це-

реброспинальной жидкости, однако менингеальные симптомы наблюдали лишь в половине случаев (54,8 $\pm$ 11,4%). Наиболее часто встречались симптом ригидности затылочных мышц (51,6 $\pm$ 11,5%) и верхний симптом Брудзинского (42,8 $\pm$ 11,4%). В единичных случаях отмечали преходящую очаговую симптоматику, нарушение сознания и судорожный синдром. При изучении эффективности использования различных методов терапии установлено, что исчезновение основных клинических проявлений заболевания среди пациентов, получавших тилорон, наблюдали в более ранние сроки. Так, значительно быстрее у пациентов этой группы исчезали проявления интоксикационного и менингеального синдромов.

В остром периоде заболевания у больных менингеальной формой КВЭ также наблюдали умеренный лейкоцитоз (13,2 $\pm$ 3,8 в 3-й группе и 14,5 $\pm$ 3,9 в 4-й; $p > 0,05$) с преобладанием нейтрофилов (74,2 $\pm$ 6,8% в 3-й группе и 76,1 $\pm$ 7,9% в 4-й; $p > 0,05$). К 20-му дню лечения у получавших тилорон нейтрофильный лейкоцитоз достоверно чаще, чем у получавших стандартную терапию, сменялся лимфоцитозом (64,1 $\pm$ 6,8% в 4-й группе и 43,2 $\pm$ 5,8% в 3-й группе; $p < 0,05$).

Изменения в ликворе у пациентов с менингеальной формой заболевания характеризовались синдромом клеточно-белковой диссоциации с умеренным лимфоцитарным плеоцитозом и минимальной гиперпротеинарией. При этом среди больных 4-й группы наблюдали более быструю санацию цереброспинальной жидкости (табл. 3).

Изучение показателей клеточного иммунитета выявило снижение CD4-лимфоцитов и иммуноре-

Таблица 2

Продолжительность основных симптомов у пациентов с менингеальной формой КВЭ в зависимости от вида этиотропной терапии, $M \pm m$

Симптом	Продолжительность, дни		Критерий
	3-я группа (ПВКИ)	4-я группа (ПВКИ + тилорон)	
Повышение температуры	7,1 $\pm$ 1,1	3,2 $\pm$ 0,9	$t = 2,7$; $p < 0,05$
Головная боль	9,4 $\pm$ 1,5	5,6 $\pm$ 1,1	$t = 2,0$; $p < 0,05$
Головокружение	6,1 $\pm$ 1,2	6,2 $\pm$ 1,3	$t = 0,1$; $p > 0,05$
Тошнота	5,1 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,7	$t = 1,8$; $p > 0,05$
Рвота	4,8 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,5	$t = 3,3$; $p < 0,05$
Катаральные явления	3,4 $\pm$ 0,5	3,7 $\pm$ 0,6	$t = 0,4$; $p > 0,05$
Миалгии	5,6 $\pm$ 1,2	4,1 $\pm$ 1,1	$t = 0,9$; $p > 0,05$
Артралгии	3,2 $\pm$ 0,9	4,1 $\pm$ 1,0	$t = 0,7$; $p > 0,05$
Гиперемия кожи лица	6,2 $\pm$ 1,2	5,0 $\pm$ 1,0	$t = 0,8$; $p > 0,05$
Слабость	18,6 $\pm$ 3,2	10,2 $\pm$ 2,6	$t = 2,0$; $p < 0,05$
Менингеальные симптомы	7,8 $\pm$ 1,4	4,1 $\pm$ 1,0	$t = 2,2$; $p < 0,05$
Преходящая очаговая симптоматика	3,1 $\pm$ 0,9	3,4 $\pm$ 1,0	$t = 0,2$; $p > 0,05$
Нарушение сознания	6,2 $\pm$ 1,5	5,0 $\pm$ 1,2	$t = 0,6$; $p > 0,05$

Таблица 3

Показатели ликвора у пациентов с менингеальной формой КВЭ в зависимости от вида этиотропной терапии

Показатель	3-я группа (ПВКИ)		4-я группа (ПВКИ + тилорон)	
	до лечения	на 10-е сутки лечения	до лечения	на 10-е сутки лечения
Плеоцитоз, клеток/мкл	67,9±14,2	36,1±9,4	74,3±15,8	13,5±4,7*
Белок, г/л	0,54±0,23	0,34±0,12	0,66±0,24	0,29±0,13

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с 3-й группой.

Таблица 4

Показатели гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с лихорадочной менингеальной формой КВЭ в зависимости от вида этиотропной терапии

Показатель	Контроль	1-я группа (ПВКИ)		2-я группа (ПВКИ + тилорон)		3-я группа (ПВКИ)		4-я группа (ПВКИ + тилорон)	
		до лечения	на 20-е сутки лечения	до лечения	на 20-е сутки лечения	до лечения	на 20-е сутки лечения	до лечения	на 20-е сутки лечения
CD4, кл/мкл	1125±82	812±64*	890±72	847±73*	1156±98**	752±66*	826±84	729±71*	1161±101***
CD8, кл/мкл	617±70	595±68	621±78	602±77	630±72	575±86	580±84	534±79	529±80
CD4/CD8	1,82±0,34	1,36±0,25*	1,43±0,27	1,41±0,28*	1,83±0,41**	1,31±0,26*	1,42±0,30	1,37±0,29*	2,2±0,44***
IgM, г/л	1,52±0,4	2,84±0,5*	2,96±0,6	2,68±0,4*	2,7±0,4	2,90±0,4*	2,51±0,3	2,88±0,6*	2,41±0,6
IgG, г/л	13,74±1,2	14,23±1,4	15,19±1,3	13,22±1,1	17,29±1,5	13,40±1,1	14,07±1,1	14,12±1,0	17,89±1,5**

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ** – $p < 0,05$ в сравнении с 1-й группой на 20-е сутки терапии; *** – $p < 0,05$ в сравнении с 3-й группой на 20-е сутки терапии.

гуляторного индекса в остром периоде заболевания у пациентов с менингеальной и лихорадочной формами КВЭ (табл. 4). Включение в схему этиотропной терапии тилорона способствовало более быстрому восстановлению сниженных показателей. Содержание в крови иммуноглобулинов не зависело от тактики лечения.

Нежелательных эффектов, связанных с назначением тилорона, не зарегистрировано.

Обсуждение

Многие исследователи подчеркивают недостаточный эффект экстренной серопротекции с использованием ПВКИ. Это связано, с одной стороны, с недостатками самого иммуноглобулина (невысокая биодоступность, угнетение синтеза собственных антител), а с другой – с ролью иммунных нарушений в патогенезе КВЭ. Результаты свидетельствуют о более высокой эффективности постэкспозиционных профилактических мероприятий КВЭ с использованием индуктора интерферона тилорона в сравнении со стандартными схемами и согласуются с данными других авторов [1–5]. В литературе активно обсуждают роль различных звеньев иммунной системы в механизмах развития заболевания, формировании клинических форм, его исходов, влиянии на эффективность этиотропных средств [1, 2, 6–9]. В настоящее время иммуномодуляторы широко используют в схемах лечения КВЭ. Полученный нами клинический эффект тилорона в виде уменьшения продолжительности лихорадки, головной боли, менингеальных

симптомов коррелирует с положительным влиянием препарата на изучаемые показатели клеточного и гуморального ответа и подтверждает роль иммунорегуляторных нарушений в патогенезе КВЭ. Влияние дисбаланса иммунной системы на клиническое течение заболевания подтверждается многочисленными данными литературы [1, 3, 5, 10]. Вместе с тем полученные результаты зачастую носят разнонаправленный и противоречивый характер. Вероятно, это связано с индивидуальными особенностями иммунной системы больного и ее взаимодействия с возбудителем заболевания, а также с генетическим разнообразием вируса клещевого энцефалита.

Выводы

1. КВЭ – широко распространенное вирусное заболевание, в том числе и в северных широтах.
2. Использование только одного противоклещевого иммуноглобулина нельзя рассматривать в качестве достаточно эффективного средства защиты от развития заболевания после присасывания вирусформного клеща. Иммуномодулятор тилорон значительно повышает эффективность ПККИГ.
3. Препарат тилорон можно использовать в комплексной терапии КВЭ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмагина И.А., Агафонов В.М., Бурмагин Д.В. Характеристика чрезвычайной ситуации роста трансмиссивных инфекций на европейском севере. *Казанский медицинский журнал*. 2014; 95 (5): 731–5.
2. Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л. Влияние климатических факторов на распространение клещевых инфекций на территории Кировской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012; 2 (63): 48–51.
3. Носков А.К., Ильин В.П., Андаев Е.И., Пакскина Н.Д., Веригина Е.В., Балахонов С.В. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации и по федеральным округам в 2009–2013 гг., эпидемиологическая ситуация в 2014 г. и прогноз на 2015 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; (1): 46–50.
4. Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Воробьева Н.Н., Фризен В.И. Иммуноферментный анализ и полимеразная цепная реакция в лабораторной диагностике гранулоцитарного анаплазмоза человека. *Журнал инфектологии*. 2012; 4 (2): 33–9.
5. Andreassen A., Jore S., Cuber P., Dudman S., Tengs T., Isaksen K. et al. Prevalence of tick borne encephalitis virus in tick nymphs in relation to climatic factors on the southern coast of Norway. *Parasit Vectors*. 2012; 5: 177.
6. Бондаренко А.Л., Конякова Е.Л., Тихомолова Е.Г., Зыкова И.В., Коржова И.В., Аббасова С.В. и др. Клиническая характеристика клещевого энцефалита в Кировской области. *Инфекционные болезни*. 2010; 8 (1): 83–7.
7. Захарычева Т.А., Мжельская Т.В., Корита Т.В., Каравянская Т.Н., Троценко О.Е. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2012; (20): 5–12.
8. Aslan Başbulut E., Gözalan A., Sönmez C., Cöplü N., Körhasan B., Esen B. et al. Seroprevalence of Borrelia burgdorferi and tick-borne encephalitis virus in a rural area of Samsun. *Turkey Mikrobiyol. Bul.* 2012; 46 (2): 247–56.
9. Dvořáková Heroldová M., Dvořáčková M. Seroprevalence of Anaplasma phagocytophilum in patients with suspected Lyme borreliosis. *Epidemiol. Mikrobiol. Immunol.* 2014; 63 (4): 297–302.
10. Корабельников И.В., Егорова Ю.И. Влияние антропогенной деятельности на распространение природно-очаговых заболеваний в республике Коми. *Дезинфекционное дело*. 2009; (4): 36–8.
- on the spread of tick-borne infections in the territory of the Kirov region. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2012; 2 (63): 48–51. (in Russian)
3. Noskov A.K., Il'in V.P., Andaev E.I., Pakskina N.D., Verigina E.V., Balakhonov S.V. The incidence of tick-borne viral encephalitis in the Russian Federation and by federal districts in 2009–2013, the epidemiological situation in 2014 and outlook for 2015. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2015; (1): 46–50. (in Russian)
4. Teterin V.Yu., Korenberg E.I., Nefedova V.V., Vorob'eva N.N., Frizen V.I. Enzyme immunoassay and polymerase chain reaction in the laboratory diagnosis of human granulocytic anaplasmosis. *Zhurnal infektologii*. 2012; 4 (2): 33–9. (in Russian)
5. Andreassen A., Jore S., Cuber P., Dudman S., Tengs T., Isaksen K. et al. Prevalence of tick borne encephalitis virus in tick nymphs in relation to climatic factors on the southern coast of Norway. *Parasit Vectors*. 2012; 5: 177.
6. Bondarenko A.L., Kontyakova E.L., Tikhomolova E.G., Zykova I.V., Korzhova I.V., Abbasova S.V. et al. Clinical characteristics of tick-borne encephalitis in the Kirov region. *Infektsionnye bolezni*. 2010; 8 (1): 83–7. (in Russian)
7. Zakharycheva T.A., Mzhel'skaya T.V., Korita T.V., Karavyanskaya T.N., Trotsenko O.E. Tick-borne encephalitis in the Khabarovsk Territory: yesterday, today and tomorrow. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii*. 2012; (20): 5–12. (in Russian)
8. Aslan Başbulut E., Gözalan A., Sönmez C., Cöplü N., Körhasan B., Esen B. et al. Seroprevalence of Borrelia burgdorferi and tick-borne encephalitis virus in a rural area of Samsun. *Turkey Mikrobiyol. Bul.* 2012; 46 (2): 247–56.
9. Dvořáková Heroldová M., Dvořáčková M. Seroprevalence of Anaplasma phagocytophilum in patients with suspected Lyme borreliosis. *Epidemiol. Mikrobiol. Immunol.* 2014; 63 (4): 297–302.
10. Korabel'nikov I.V., Egorova Yu.I. The impact of human activities on the distribution of natural focal diseases in the Republic of Komi. *Dezinfektsionnoe delo*. 2009; (4): 36–8. (in Russian)

Поступила 07.09.2016

Принята в печать 15.11.2016

Сведения об авторах:

Сологуб Тамара Васильевна, доктор мед. наук, проф., засл. врач России, зав. отд-нием экспериментально-клинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: tomarasologub@rambler.ru; **Цветков Валерий Владимирович**, науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: suppcolor@gmail.com

REFERENCES

1. Burmagina I.A., Agafonov V.M., Burmagin D.V. Characteristics of emergency growth of vector-borne infections in the European North. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 95 (5): 731–5. (in Russian)
2. Lyubeznova O.N., Bondarenko A.L. Influence of climatic factors