

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-9-21-25

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИАЗАВИРИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ВЗРОСЛЫХ

Е. П. Тихонова¹, Т. Ю. Кузьмина², А. А. Анисимова¹,
Ю. С. Калинина¹

Поиск новых эффективных методов лечения клещевого вирусного энцефалита связан с распространенностью заболевания, тяжелым поражением центральной нервной системы, приводящим к инвалидизации и гибели больных. Представлены промежуточные результаты открытого наблюдательного исследования, в котором апробирована тактика комплексной противовирусной терапии, включающей триазавирин (риамилон) при клещевом вирусном энцефалите. Основным механизмом действия триазавирина является ингибирование синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов, тем самым препарат тормозит жизненный цикл вирусных белков и обеспечивает прямое противовирусное действие. После приема триазавирина в комплексной терапии у больных с лихорадочными формами клещевого энцефалита отмечено сокращение лихорадочного периода до $(3,5 \pm 1,0)$ дней, по сравнению с пациентами, не получившими его $(5,0 \pm 1,5)$ дней ($p < 0,05$); уменьшение продолжительности и выраженности головной боли ($p < 0,001$). За время применения триазавирина у пациентов быстрее купировались гиперестезия и светобоязнь (в среднем на 50 %, $p < 0,001$). Результаты проведенного исследования позволяют отнести триазавирин к препаратам первой линии при клещевом вирусном энцефалите, наряду с другими этиотропными средствами.

Ключевые слова: клещевой вирусный энцефалит; противовирусная терапия; триазавирин; эффективность.

ВВЕДЕНИЕ

Клещевой вирусный энцефалит (КВЭ) — одна из самых распространенных природно-очаговых инфекций. Красноярский край — крупнейший природный очаг заболевания. На протяжении ряда лет заболеваемость по краю превышает среднероссийские показатели в 9,5 раза. Отмечается расширение ареала распространения вируса, случаи клещевого энцефалита регистрируются в 47 из 57 административных территорий края, а на 17 территориях относительные показатели заболеваемости среди населения превысили показатель по региону в 12,4 раза [5].

Из заболеваний, вызванных клещами, наибольшую опасность представляет именно клещевой энцефалит вследствие тяжелого поражения центральной нервной системы, приводящего к инвалидизации и гибели больных.

Возбудителем клещевого энцефалита является РНК-содержащий вирус, относящийся к роду флави-вирусов. Известны генотипы вируса клещевого энце-

фалита: дальневосточный, западный, Вергина, восточно-сибирский, урало-сибирский [1, 2, 6]. Например, в Прибайкалье доминирует урало-сибирский генотип вируса, а в Красноярском крае — восточно-сибирский. В зависимости от генотипа вируса на разных территориях отмечаются различия и в клинической картине. Более тяжелое клиническое течение и высокая летальность отмечается при дальневосточном варианте КВЭ, западный вариант характеризуется более легким течением и меньшей летальностью.

По клиническому течению выделяют лихорадочную, менингеальную и очаговую формы КВЭ. Очаговые формы могут протекать в виде менингоэнцефалита, менингоэнцефаломиелимита, полиомиелита, полиэнцефаломиелимита. Структура клинических форм зависит от генотипа возбудителя и значительно различается по регионам. Если в Новосибирской области и на Алтае чаще регистрируются очаговые формы болезни, то в Красноярском крае преобладают лихорадочные и менингеальные формы [5, 6, 8].

По клиническому течению в Красноярском крае за последние 3 года лихорадочные формы составляли от 87,8 до 90,5 %, а менингеальные формы — не более 4,5 – 7,2 %, еще реже регистрировались очаговые формы 4,8 – 3,8 % (рис. 1) [5].

Несмотря на комплексный подход в терапии различных клинических форм КВЭ с включением специ-

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

² Красноярское ГБУЗ «Красноярская Межрайонная Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н. С. Карповича», Россия, 660046, Красноярск, ул. Курчатова, 17.

фических, противовирусных, иммунотропных препаратов, индукторов интерферонов, ежегодно регистрируются летальные исходы заболевания, связанные с развитием тяжелых очаговых форм заболевания, особенно протекающих на неблагоприятном преморбидном фоне и связанных с отсроченной этиотропной терапией при поздней госпитализации.

Этиотропная терапия больных лихорадочной и менингеальной формами заболевания обычно ограничивается применением серопрепаратов (противоклещевой иммуноглобулин) или индукторов интерферонов. При тяжелом течении, а также в случае развития менингоэнцефалитической или других очаговых форм болезни используются и другие этиотропные средства прямого и непрямого противовирусного действия (РНК-аза, рибавирин, панавир, ферровир). Оптимальный эффект противоклещевого иммуноглобулина, как известно, достигается при максимально раннем применении его в первые дни заболевания до появления очаговых неврологических симптомов в дозе 0,1 мл/кг и при титре 1:80, 1:160. В то же время ряд исследователей рекомендуют воздержаться от введения иммуноглобулина больным с уже развившимися признаками вовлечения в процесс ядер ствола головного мозга (бульбарный синдром) в связи с опасностью развития иммунопатологических реакций, усугубляющих тяжесть поражения жизненно важных центров ствола головного мозга [2, 8].

В процессе поиска новых средств терапии КВЭ представляет интерес изучение эффективности применения препарата метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия — триазавирина (риамиловира) в терапии КВЭ. Активное вещество триазавирина — синтетического аналога оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина) с выраженным противовирусным действием — обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-содержащих вирусов. Основным механизмом действия триазавирина является блокада синтеза вирусной РНК и репликации геномных фрагментов за счет влияния на фермент протеин-дисульфид-изомеразу, тем самым препарат действует на жизненный цикл вирусных белков, содержащих цистеиновые SH фрагменты [7].

Триазавирин обладает широким спектром действия и эффективно ингибирует многие эпидемические штаммы вирусов гриппа типа А — H_1N_1 (сезонный и пандемический pdm 2009), H_3N_5 , H_5N_1 (грипп птиц), H_5N_2 , H_7N_3 , H_9N_2 , а также типа В. Триазавирин эффективен как при профилактической, так и при лечебной схемах введения.

Ранее проведено лабораторное изучение противовирусной активности данного препарата в отношении возбудителя КВЭ в культуре клеток. Триазавирин *in vitro* в культуре клеток почек свиньи в широком диапазоне концентраций эффективно подавляет репродукцию вируса и сопоставим по своей противовирусной эффективности с рибавирином [3, 7]. В последующем

была проведена оценка его активности на лабораторных животных. В ходе изучения влияния препарата на репродукцию вируса клещевого энцефалита в тканях головного мозга белых мышей установлено подавление процесса размножения вируса и увеличение показателей среднего времени жизни животных в опытных группах от 4,1 до 4,8 сут, а также статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение уровня накопления вируса в органе-мишени — головном мозге [4].

Целью исследования была оценка клинической эффективности включения триазавирина в комплексную терапию КВЭ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением в инфекционном отделении “БСМП им. Н. С. Карповича” в эпидемический сезон 2017 г. (апрель — сентябрь) находились 86 пациентов с установленным диагнозом КВЭ в возрасте от 23 до 78 лет (средний возраст 40,9 лет). Среди больных преобладали пациенты с лихорадочными формами КВЭ — 73 пациента (84,9 %), у 7 больных (8,1 %) была диагностирована менингеальная форма, в 6 случаях (7,0 %) — очаговые формы КВЭ (полиэнцефаломиелитическая, полирадикулоневритическая, менинго-энцефаломиелитическая). Были зарегистрированы 4 летальных исхода у больных с очаговыми формами (4,6 % от всех форм и 66,7 % среди очаговых форм). Диагноз у всех пациентов был подтвержден методом ИФА в сыворотке крови выявлением специфических IgM и IgG к вирусу клещевого энцефалита, а также определением РНК-вируса методом ПЦР в ликворе.

С целью оценки эффективности противовирусной терапии нами проведено одноцентровое рандомизированное клинико-лабораторное открытое контролируемое исследование. В исследование было включено 73 пациента с лихорадочными формами КВЭ, которые методом случайной выборки были разделены на 2 группы: 1-я группа (31 пациент), 2-я группа (42 пациента). Пациенты обеих групп были сравнимы по полу и возрасту. В лечении пациентов обеих групп применяли индуктор интерферона — йодантипирин по общепринятой схеме, детоксикационную терапию глюкозо-солевыми растворами, симптоматические средства. В комплексную терапию больных 1-й группы в качестве пилотного исследования был включен триазавирин — капсулы по 250 мг × 5 раз в день внутрь в течение 5 дней.

Особый интерес представляют тяжелые формы заболевания КВЭ. В 3-ю группу входило 7 больных с менингеальной формой КВЭ и в 4-ю группу сравнения — 6 больных из эпидсезона 2016 г. с аналогичной 3-й группе формой заболевания. В комплексную терапию больных 3-й группы в качестве пилотного исследования также был включен триазавирин капсулы по 250 мг × 5 раз в день внутрь в течение 5 дней.

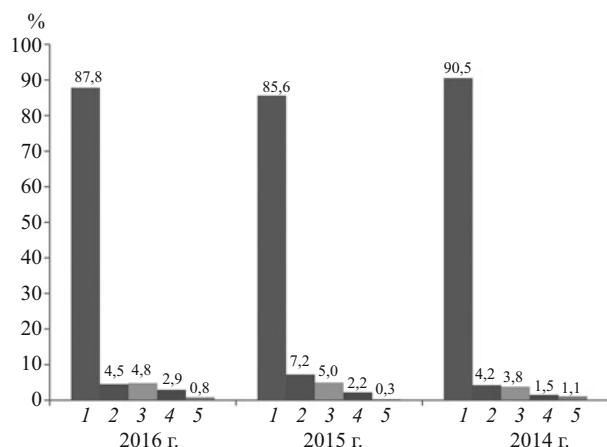


Рис. 1. Структура клинических форм КВЭ в Красноярском крае [5].

1 – Лихорадочные, 2 – менингеальные, 3 – очаговые, 4 – стертые, 5 – летальность.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета статистических программ Statisticafor Windows 6.0. Результаты представлены в виде средней \pm ошибки средней ($M \pm m$). Для определения достоверности различий независимых выборок применяли параметрический критерий Стьюдента. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ течения заболевания у больных КВЭ позволил установить, что все пациенты поступали в лечебное учреждение через 1 – 15 дней от начала заболевания. Причиной обращения за медицинской помощью послужили клинические симптомы болезни в виде лихорадки и болевого синдрома. В анамнезе факт присасывания клеща имелся у 42 (48,8 %) больных, снимали с себя клещей 28 (32,6 %) больных, 16 (18,6 %) пациентов отрицали присасывание клещей, но они находились в лесных зонах, эндемичных по КВЭ, местах традиционного отдыха населения города Красноярска, Красноярского края и республики Хакасия; один случай был завозным из республики Алтай.

Среди заболевших КВЭ только 18 (20,9 %) пациентам проводилась плановая специфическая профилактика заболевания; 16 (18,6 %) пациентам с целью экстренной специфической профилактики КВЭ вводили противоклещевой иммуноглобулин на 1 – 3 день после присасывания клеща.

Инкубационный период составил 5 – 38 дней. В первый день заболевания поступили (20,9 %) больных, на 2 – 5 день — 53,5 % больных, на 6 – 10 день — 15,1 % больных, на 10 – 15 день — 10,5 % больных. Тяжесть заболевания имела прямую корреляцию со сроками обращения за медицинской помощью.

У больных лихорадочной формой КВЭ (73 пациента) во всех случаях отмечали острое начало с

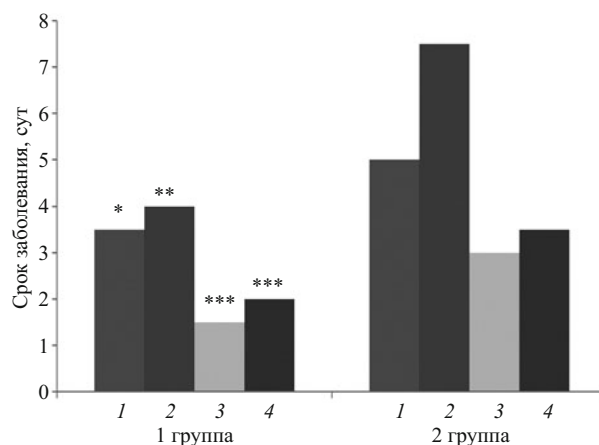


Рис. 2. Длительность клинических проявлений у пациентов с лихорадочной формой КВЭ на фоне различных вариантов лечения.

Примечание: группа 1 — включение триазавирина в стандартную схему лечения (250 мг \times 5 раз в день внутрь в течение 5 дней), группа 2 — контрольная группа (стандартное лечение).

1 – Лихорадка, 2 – головная боль, 3 – гиперестезии, 4 – катаральные явления.

* Продолжительность лихорадки у пациентов 1 и 2 группы ($p < 0,05$).

** Продолжительность головной боли у пациентов 1 и 2 группы ($p < 0,001$).

*** Продолжительность гиперестезий у пациентов 1 и 2 группы ($p < 0,001$).

**** Продолжительности катаральных явлений у пациентов 1 и 2 группы ($p < 0,05$).

появлением общинфекционного синдрома в виде лихорадки у 100 % ($38,6 \pm 3,4$ °C), головной боли, приобретающей интенсивный характер в 57,5 % случаев. Головная боль локализовалась преимущественно в затылочной области. Все больные предъявляли жалобы на боль в области шеи с ограничением подвижности в шейном отделе позвоночника, боль в плечевом поясе. Боли в конечностях по типу артралгий регистрировали у 32,8 % больных. При осмотре лицо больных гиперемировано, инъекция сосудов склер и конъюнктивы, у пациентов отмечался катаральный синдром, проявляющийся гиперемией ротоглотки (63,0 %), заложенностью носа (39,7 %). Нейротоксические симптомы в виде гиперестезий и светобоязни наблюдались у половины пациентов (52,1 %). Диагноз КВЭ был подтвержден выявлением специфических IgM в сыворотке крови к КВЭ (в титрах 1:400 – 1:1200) или 4-кратным нарастанием в парных сыворотках.

Лечение пациентов проводили согласно протоколу исследования. В ходе включения в комплексную терапию триазавирина происходило достаточно быстрое купирование всех рассматриваемых в настоящем исследовании симптомов (лихорадка, головная боль, гиперестезии, катаральные явления).

При сравнении динамики клинических проявлений на фоне терапии были получены следующие результаты (рис. 2).

В первой группе лихорадочный период составил $(3,5 \pm 1,0)$ дней, во 2-й группе — $(5,0 \pm 1,5)$ дней ($p < 0,05$); продолжительность головной боли в 1-й группе — $(4,0 \pm 1,0)$ дней, во 2-й группе — $(7,5 \pm 1,5)$ дней ($p < 0,001$). Гиперестезии и светобоязнь в 1-й группе исчезли на $(1,5 \pm 0,5)$ день лечения, во 2-й группе — на $(3,0 \pm 0,5)$ день ($p < 0,001$). Катаральные явления исчезли в 1-й группе на $(2,0 \pm 0,5)$ день, во 2-й группе — на $(3,5 \pm 1,0)$ день.

Таким образом, применение триазавирина в комплексной терапии пациентов с лихорадочными формами КВЭ показало его эффективность. Достоверно быстрее уменьшалась продолжительность всех клинических проявлений — быстрее в 2,3 раза была купирована лихорадка, интоксикационный синдром — в 1,8 раз, катаральные явления — в 1,7 раз, в сравнении с пациентами группы сравнения.

Диагноз КВЭ с поражением мозговых структур был выставлен 13 пациентам, среди них у 7 больных регистрировали менингеальную форму КВЭ.

Инкубационный период составил 8–25 дней. В случае менингеальных форм КВЭ больные поступали на 2–3 день заболевания — 4 больных, на 4–5 день — 2 больных, на 16 день — 1 больной.

Во всех клинических случаях при менингеальной форме заболевание начиналось остро с появления общинфекционного синдрома, лихорадки до $(39,7 \pm 1,8)$ °С, сильной головной боли в лобной и затылочных областях, нарастающих болей в шейном отделе позвоночника, плечевом поясе, с последующими затруднениями движений в шейном отделе позвоночника. Одновременно отмечали гиперестезии и светобоязнь, миалгии и артралгии. Менингеальная симптоматика появлялась на 2–15 день болезни. При менингеальных формах отчетливо определяли характерные проявления: ригидность затылочных мышц 2–4 см, положительные симптомы Кернига $< 150 - 160^\circ$, Брудзинского. При лабораторных исследованиях в гемограмме наблюдали содержание лейкоцитов $(7,3 \pm 1,7) \cdot 10^9/\text{л}$; без значимых отклонений в лейкоцитарной формуле, ускоренное СОЭ — $(23,0 \pm 9,0)$ мм/ч. При исследовании ликвора плеоцитоз составил $(138,0 \pm 35,0)$ клеток в 1 мм^3 с преобладанием лимфоцитов, повышение белка до $(884,5 \pm 332,5)$ мг/л, осадочные реакции (++) . Биохимические обследования выявляли изменения при крайне тяжелых формах заболевания на стадии полиорганных изменений. Всем больным проводили нейровизуляционное исследование (МРТ) головного мозга.

Диагноз КВЭ также был подтвержден выявлением специфических IgM в сыворотке крови (в титрах 1:1800–1:2100) и положительным результатом ПЦР-диагностики с обнаружением РНК ВКЭ в ликворе.

У пациентов с менингеальной формой КВЭ достоверной разницы в регрессии симптомов на фоне лечения триазавирином не установлено, однако выявлены

менее продолжительный период интоксикации и более быстрое купирование менингеальной симптоматики, по сравнению с больными, у которых не применяли данный препарат. У больных, не получавших в составе комплексной терапии триазавирина, интоксикационный синдром был купирован на 6–11 день болезни, на фоне применения триазавирина — на 5–7 день; менингеальная симптоматика полностью регрессировала к 6–9 дню, а на фоне приема триазавирина несколько раньше, то есть к 5–6 дню лечения.

Переносимость триазавирина оценивалась как самим пациентом, так и лечащим врачом по следующим критериям: переносимость препарата, его побочное действие в каждом конкретном случае, эффект от лечения. По результатам оценки переносимости триазавирина мнение пациентов и врачей совпало. Так, отмечено, что переносимость препарата в большинстве случаев хорошая или очень хорошая. Только на 1-й приём триазавирина была отмечена тошнота в 19,0 % случаев, дискомфорт и боли в эпигастральной области — в 12 % случаев, что соответствует аннотации на данный препарат.

Результаты проведенного исследования позволяют отнести триазавирина к группе этиотропных средств с учетом механизма его действия при КВЭ с хорошей его эффективностью и переносимостью.

ВЫВОД

Включение триазавирина ($250 \text{ мг} \times 5$ раз в день внутрь в течение 5 дней) в схему лечения лихорадочных форм ВКЭ сопровождается уменьшением всех клинических проявлений: в 2,3 раза быстрее купирована лихорадка, в 1,8 раз — интоксикационный синдром, в 1,7 раза — катаральные явления, в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Г. Гайворонская, М. Г. Галицкая, Л. С. Намазова-Баранова, *Педиатр. фармакол.*, **10**(2), 35–39 (2013).
2. Г. Н. Леонова, *Клещевой энцефалит: актуальные аспекты*, Издатель Балабанов И. В., Москва (2009).
3. С. Я. Логинова, С. В. Борисевич, В. Л. Русинов и др., *Антибиот. и химиотер.*, **59**(1–2), 3–5 (2014)
4. С. Я. Логинова, С. В. Борисевич, В. Л. Русинов и др., *Антибиот. и химиотер.*, № 7–8, 11–13 (2015).
5. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Красноярском крае в 2017 году: Государственный доклад, Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю*, Красноярск (2017), сс. 219–231.
6. Т. С. Пинегина, Н. Г. Жукова, Н. Н. Бартфельд и др., *Бюл. Сиб. мед.*, **12**(5), 51–58 (2013).
7. *Триазавирина — противовирусный препарат нового поколения*, О. Н. Чупахина, О. И. Киселёва (ред.), Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского, Екатеринбург (2016).
8. А. Н. Усков, Ю. В. Лобзин, О. А. Бургасова, *Инфекц. болезни*, **8**(2), 83–88 (2008).