

Н.А. Пеньевская

ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ ПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА (КЭ) В РЕАЛЬНЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Омская государственная медицинская академия (Омск)

Обсуждаются возможные причины противоречия литературных данных о протективной активности препаратов для активной и пассивной иммунизации против клещевого энцефалита (КЭ). Установлено, что коэффициент эффективности (действенности) препаратов иммуноглобулина (ИГ) против КЭ в реальной эпидемиологической обстановке может варьировать в значительных пределах (от 95 % до 0) под действием таких факторов, как доза инфекционного вируса, инокулируемая при присасывании клеща, возраста пострадавших, количества антител в препарате и сроков его применения. Одной из причин расхождения мнений различных авторов о профилактической эффективности препаратов ИГ против КЭ является неравноценность групп сравнения по количеству лиц, зараженных одинаковыми дозами вируса и/или по возрастному составу.

Ключевые слова: клещевой энцефалит (КЭ), эффективность препаратов иммунопрофилактики КЭ

PROBLEMS OF MEDICINE EFFICACY ESTIMATION FOR TICK-BORNE ENCEPHALITIS (TBE) IMMUNE PROTECTION IN REAL EPIDEMIOLOGIC SITUATION

N.A. Penyevskaya

Omsk State Medical Academy, Omsk

Plausible reason for contradiction of published observational data about protective efficacy tick-borne encephalitis (TBE) vaccine and anti-TBE virus immunoglobulin are discussed. The studies have demonstrated that efficacy factor of anti-TBE virus immunoglobulin medicine is scaleable within the considerable limits (from 95 % to 0) in real epidemiologic situation. Efficacy factor depends on infective virus dose inoculated by tick-bite, victim's age, quantity of passive antibody, term of it's use. Interobserver variability of protective efficacy anti-TBE virus immunoglobulin medicine is caused by inequality of comparison groups by quantity of victims, infected with equal virus doses and/or by age structure.

Key words: tick-borne encephalitis (TBE), efficacy of tick-borne encephalitis immune protection

Разработка средств и методов специфической иммунопрофилактики КЭ началась практически сразу после открытия возбудителя этой тяжелой нейроинфекции. Уже в 1937 – 1938 гг. были получены и испытаны первые иммунные сыворотки от животных (коз) (Е.Н. Левкович, М.П. Чумаков, 1939). В 1938 г. М.П. Чумаков в эксперименте на мышах доказал защитные свойства сывороток реконвалесцентов и гипериммунных козых и лошадиных сывороток. В этом же году Н.В. Каган были предприняты попытки создания вакцины против КЭ. Работа Н.В. Каган, погибшей в результате лабораторного заражения при выполнении своих исследований, была продолжена Е.Н. Левкович и А.А. Смородинцевым. В результате, уже в 1939 г. была начата активная иммунизация населения природных очагов клещевого энцефалита [8].

В последующие годы препараты для активной и пассивной иммунизации и тактика их применения постоянно совершенствовались. Вместе с тем, несмотря на 70-летнюю историю изучения данного вопроса, проблему специфической профилактики КЭ нельзя считать окончательно решенной. Эксперты The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products в своем докладе (2002), посвященном применению медицинских средств для защиты от возможного оружия биотерроризма,

относят вирус КЭ к списку биологических агентов, против которых в настоящее время нет достаточно надежных средств лечения или профилактики. При этом отмечают, что в некоторых странах для этих целей используют вакцину и иммуноглобулин, однако единства мнений между учеными разных стран Евросоюза относительно профилактической активности этих лекарственных средств (ЛС) пока не достигнуто [10]. Последнее, отчасти, можно объяснить общеизвестными фактами развития заболевания КЭ, несмотря на активную или пассивную иммунизацию. Кроме того, приходится констатировать, что некоторые авторы отождествляют оценку степени защитной способности иммунопрепарата и оценку эффективности иммунопрофилактики как противоэпидемического мероприятия, делая вывод об эффективности (или неэффективности) ЛС на основании непланируемого опыта и по результатам наблюдения за эффективностью мероприятия. Это обстоятельство нередко приводит к неправильным представлениям о возможностях препаратов и о значимости иммунизации для снижения заболеваемости КЭ в условиях конкретной эпидемической обстановки.

Еще одной причиной расхождения мнений разных исследователей, на наш взгляд, являются трудности в выборе критериев оценки протективной

активности средств иммунопрофилактики КЭ у людей. В частности, наиболее информативной была бы оценка защитной способности препаратов у людей, инфицированных определенными дозами вируса КЭ (ВКЭ). Однако очевидно, что организация плацебо-контролируемых испытаний ни в ограниченном опыте на добровольцах, ни в реальных эпидемиологических условиях по этическим причинам невозможна. Поэтому действенность вакцин у людей принято оценивать по степени иммуногенности. Вместе с тем, адекватность данного критерия пока остается недоказанной. В электронной базе данных Кокрановского международного сотрудничества представлен систематический обзор по вопросам активной иммунизации против КЭ, в который включены результаты пяти исследований, посвященных испытаниям различных вакцин (Попов О.В. и др. 1985; Bock H. et al., 1990; Harabacz I. et al., 1992; Girgsdies O.E., Rozenkranz G., 1996; Immuno, 1996). Составители обзора отмечают, что, по степени иммуногенности вакцин трудно судить об их профилактической активности, поскольку нет убедительных доказательств связи между сероконверсией и клинической защитой, так как методический уровень проведения анализируемых испытаний недостаточно соответствует требованиям доказательной медицины к организации рандомизированных контролируемых исследований [11].

Еще сложнее обстоят дела с оценкой профилактической активности препаратов иммуноглобулина (ИГ) против КЭ. Ни систематического обзора, ни мета-анализа по данной теме нам найти не удалось, что и не удивительно, учитывая значительные расхождения мнений различных исследователей относительно защитной способности препаратов ИГ, а также степени значимости количества вирусспецифических антител в них, дозы и сроков введения относительно момента заражения вирусом КЭ.

Так А.Р. Явья (1959), Т.П. Карманова с соавт. (1958), Е.В. Подойникова (1971) сообщали, что эффективность пассивной иммунизации значительно снижается только при введении препарата антител позднее 5–6 дней после присасывания переносчика. N. Chiba et al. (1999) наблюдали максимальную защиту при введении антител в первые сутки после заражения. Л.С. Субботина с соавт. (1977) отмечала максимальную профилактическую эффективность ИГ при введении в первые 2 дня после укуса клеща, В.В. Масалев (2000) – в течение 3 суток. Однако в наблюдениях Л.А. Хлебутиной с соавт. (1987) большинству лиц (70 %) из числа заболевших на фоне ИГ-профилактики препарат ИГ был введен в течение 2 суток после укуса клеща. В рекомендациях по применению противозенцефалитного ИГ зарубежного производства рекомендуют вводить препарат не позже 96 часов после присасывания клеща, причем в период 48–96 часов – в удвоенной дозе [9].

Относительно влияния специфической активности ИГ и его дозы на эффективность экстренной профилактики КЭ также нет единого мнения,

хотя большинство авторов (Верета Л.А., 1994; Леонова Г.Н., 2000; Масалев В.В., 2000; Захарычева Т.А., 2002; Воронкова Г.М., 2002) считают, что эффективность пассивной иммунизации прямо пропорциональна содержанию антител в препарате и его дозе в пересчете на массу тела человека.

А.А. Огурцов (2004) отмечал высокую эффективность серопротекции КЭ специфическим иммуноглобулином. В то время как ряд авторов (Девятков М.Ю. с соавт., 1997; Kaiser R., 2002; Гратц Н.Г., 2005) отрицают наличие какого-либо значимого влияния профилактического применения противозенцефалитного ИГ на вероятность заболевания КЭ. Некоторые исследователи (Вдовичина Н.А., 2005; Волкова Л.И., 2002; Караваева М.О., 2004; Waldvogel K., 1996 и др.) ограничиваются осторожным выражением сомнения относительно эффективности постэкспозиционного применения ИГ для предупреждения развития заболевания клещевым энцефалитом.

На наш взгляд, основной причиной неоднозначных представлений по вопросу о профилактической активности препаратов ИГ к вирусу КЭ и, одновременно, недостатком эпидемиологических наблюдений является формирование контрольных и опытных контингентов без учета достоверности факта инфицирования людей, тогда как с позиций доказательной медицины, в контролируемом исследовании группы сравнения должны быть одинаковы по всем известным факторам риска, влияющим на клинический исход. Кроме того, численность сравниваемых групп людей, укушенных клещами, как правило, не превышала нескольких тысяч или даже сотен человек. Учитывая максимальный уровень вирусоборности переносчиков, определяемый биопробой, надо полагать, что вероятное число людей, рискующих заболеть КЭ, среди «покусанных» составляет всего несколько человек из ста. Известно, что доля зараженных особей в разных природных очагах не одинакова и изменяется по годам, и даже в пределах одной административной территории могут существовать зоны, отличающиеся по степени эпидемической опасности [5]. Штаммы ВКЭ, циркулирующие в различных географических зонах, отличаются по молекулярным и биологическим свойствам, от которых могут зависеть клинико-патогенетические особенности течения КЭ [7, 8]. Кроме того, уровень иммунной прослойки в разных природных очагах и в разных возрастных группах неодинаков.

Таким образом, в разных эпидемиологических условиях риск заражения вирусом КЭ и риск заболевания КЭ конкретных людей, подвергшихся нападению клещей, может быть различным. В 1986 г. нами была продемонстрирована возможность определения индивидуального риска заражения (ИРЗ) людей ВКЭ на основе экспресс-индикации вирусного антигена (АГ) в присосавшемся переносчике прямым твердофазным вариантом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием экспериментальных серий тест-систем, приготовленных на основе антител к штамму 4072

старшим научным сотрудником лаборатории биологии и индикации арбовирусов Института вирусологии АМН СССР Н.А. Лавровой под руководством Заслуженного деятеля науки РФ, профессора С.Я. Гайдамович [2, 4, 5]. Предварительный отбор серий, обеспечивающих максимальную чувствительность ИФА в конкретном природном очаге в сравнении с классическим методом биопроб на новорожденных белых мышах и культуре клеток СПЭВ, позволил предложить новую тактику экстренной профилактики КЭ, основанную на дифференцированном назначении специфического ИГ по результатам экспресс-индикации антигена ВКЭ в клеще, снятом после присасывания [1].

В 1986 – 1988 гг. новая тактика серопрофилактики КЭ была апробирована в широкомасштабном эпизоите в условиях города с населением более 1 млн. человек¹. Результаты эпизоита были одобрены на совместном рабочем совещании бюро Союзной проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» и Главного управления эпидемиологии и гигиены (ГУЭГ) МЗ РСФСР и легли в основу циркулярного письма ГУЭГ МЗ РСФСР № 23-04-35 от 05.03.90 г., рекомендовавшего организацию экспресс-диагностики методом ИФА инфицированности ВКЭ отдельных экземпляров клещей, снятых с людей, обращающихся в пункты серопрофилактики.

Материалы, полученные в ходе эпизоита, послужили основой для изучения зависимости протективной активности препаратов ИГ против КЭ с различным содержанием антигемагглютининов (1 : 20, 1 : 80, 1 : 160) от ряда факторов (количества ВКЭ в присосавшемся клеще, количества антител в препарате ИГ, сроков его введения после приса-

сывания клеща, возраста пострадавших) [6]. Противозенцефалитный ИГ вводили в соответствии с наставлением по его применению: лицам до 12 лет – 3 мл, от 12 до 16 лет – 2,0 мл, 16 лет и старше – 3,0 мл. Препарат с титром 1 : 20 применяли в двойной дозировке. Защитную активность ИГ оценивали по числу случаев заболевания КЭ, подтвержденных клинически и лабораторно, среди 1892 невакцинированных жителей города (345 человек до 14 лет, 1547 – старше 14 лет, в т.ч. 51 отказавшихся от серопрофилактики), снявших инфицированных клещей в 1 – 2-й день от момента присасывания (табл. 1). Статистическую обработку проводили методом факторного дисперсионного анализа, достоверность различий оценивали по критерию Фишера.

Вероятность развития КЭ у людей из группы ИРЗ достоверно ($p < 0,05$) снижалась в среднем в 2,7 раза в случае постэкспозиционного введения ИГ. Средний коэффициент эффективности (КОЭФ) ИГ составил 62,5 % для взрослых и 25 % для детей, т.е. заболеваемость среди получивших ИГ была на 62,5 % (а у детей на 25 %) ниже заболеваемости среди тех, кому не был введен ИГ. КОЭФ препарат ИГ для взрослых достоверно ($p < 0,001$) зависел от количества инфекционного ВКЭ в присосавшемся клеще и варьировал от 95 % (и для ИГ с титром 1 : 20, и для ИГ с титром 1 : 160 при содержании ВКЭ в клеще 1,0 и менее lg КИД₅₀) до 10 % у взрослых и 0 % у детей (для ИГ с титром 1 : 20 при укусе клещом, содержащим ВКЭ в количестве 3,0 и более lg КИД₅₀). Интересно отметить, что с увеличением количества ВКЭ в присосавшемся клеще соотношение манифестированных и инаппарантных форм КЭ на фоне ИГ-профилактики изменялось

Таблица 1
Частота заболеваний КЭ на фоне ИГ-профилактики среди детей и взрослых в зависимости от содержания вируса в присосавшихся переносчиках

Уровень АГ ВКЭ в присосавшемся клеще (по данным ИФА)	Содержание вируса в клещах, нападавших на людей		Клинические формы КЭ, подтвержденные лабораторно (%)		
	% клещей с ВКЭ в количестве более 1 lg КИД ₅₀ *	Средний титр ВКЭ в клеще (lg КИД ₅₀)	у взрослых	у детей	всего
Высокий	93,6 ± 4,5	≥ 3,0	14,1 ± 0,1	32,8 ± 0,3	16,0 ± 2,6
Умеренный	61,5 ± 6,9	2,0	4,1 ± 0,2	11,4 ± 0,3	5,3 ± 1,0
Низкий	4,6 ± 2,4	≤ 1,0	0,4 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,5 ± 0,3

Примечание: * – КИД – культуральная инфицирующая доза.

¹ Организация и проведение широкомасштабного эпизоита по апробации новой тактики ИГ-профилактики КЭ в г. Перми в 1986–1988 гг. были реализованы совместными усилиями сотрудников Омского НИИ природно-очаговых инфекций и специалистов практического здравоохранения г. Перми при дружеской поддержке ученых Пермского государственного медицинского института. Творческий коллектив Омского НИИПИ: Л.С. Субботина – директор НИИПИ до 1987 г., сотрудники лаборатории профилактики КЭ: с.н.с. Л.В. Матюхина, м.н.с. О.В. Наволокин, м.н.с. Н.А. Пенъевская. Специалисты практического здравоохранения Пермской области: В.Г. Голдобин – зав. Пермским областным отделом здравоохранения, Е.Н. Беляев – Главный государственный санитарный врач, П.М. Лузин – зам. Главного государственного санитарного врача, Л.Ф. Корзухина – зав. вирусологической лабораторией Пермской областной СЭС; Л.А. Хлебтутина – зав. паразитологическим отделением Пермской городской СЭС; А.Г. Гусманова – зав. паразитологическим отделением Пермской областной СЭС; Г.П. Серебрянникова – зав. неврологическим отделением детской больницы № 9. Ученые ПГМИ: профессор В.М. Минаева – зав. каф. микробиологии; профессор Г.М. Волегова – зав. каф. инфекционных болезней; профессор А.А. Шутов – зав. каф. нервных болезней, А.В. Зотов – доцент кафедры нервных болезней.

от 1 : 12 до 1 : 2,3 (по результатам обнаружения вирусспецифических IgM в ИФА) и от 1 : 67,4 до 1 : 2,8 (по результатам сероконверсии в РТГА). У детей при высокой заражающей дозе ВКЭ препарат с титром 1 : 160 оказывал несколько более выраженный защитный эффект, чем ИГ с титром 1:80 (КОЭФ — 65 и 50 % соответственно). У взрослых эффективность ИГ с титрами 1 : 80 и 1 : 160 была равнозначной (КОЭФ около 75 %). Защитная активность препарата ИГ с титром 1 : 160 у детей заметно снижалась в случае его введения позднее 2-х суток, а у взрослых — позднее 5-ти суток от момента присасывания клеща, содержащего инфекционный ВКЭ в количестве 3,0 и более lg КИД₅₀.

Таким образом, профилактическая эффективность препаратов ИГ в реальной эпидемиологической обстановке может варьировать в значительных пределах под действием ряда факторов, ведущими из которых являются доза инфекционного вируса, инокулируемая при присасывании клеща, и состояние макроорганизма. В зависимости от заражающей дозы вируса и возраста пострадавших, преимущественное значение для предупреждения заболевания КЭ может иметь либо уровень специфической активности препарата ИГ, либо срок его введения от момента присасывания клеща. Следовательно, обязательным условием оценки протективной активности иммунопрепаратов в реальной эпидемиологической обстановке должна быть равнозначность групп сравнения по возрастному составу и количеству лиц, зараженных одинаковыми дозами вируса. Очевидно, качественная организация контролируемых клинических испытаний профилактической эффективности средств иммунопрофилактики КЭ требует совместных усилий не только фармакологов, клиницистов и эпидемиологов, но и вирусологов. Необходимы достоверные методы определения индивидуального риска заражения и заболевания для каждого из испытуемых.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.с.1494721 «ДСП» СССР, МКИ G01 N 33/53. — 41566221/28-14. Способ профилактики клещевого энцефалита / Л.С. Субботина, О.В. Наволокин, Н.А. Пеньевская, Л.В. Матюхина (СССР). Заявлено 05.12.86; Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений СССР 15.03.89 г.
2. Вирусологическое исследование отдельных экземпляров иксодовых клещей с использованием методов микроанализа: Методические рекомендации, утв. 11.08.86 г. МЗ СССР / Л.С. Субботина,

О.В. Наволокин, П.Г. Мансуров, В.С. Кокорев и др. — М., 1986. — 16 с.

3. Коренберг Э.И. Основные черты экоэпидемиологии клещевого энцефалита / Э.И. Коренберг, Ю.В. Ковалевский // Вестник инфектологии и паразитологии. — <http://www.infectology.ru/public/stat18.aspx>.

4. Пеньевская Н.А. Индикация антигенов арбовирусов в присосавшихся переносчиках как основа оценки риска заражения людей (на примере вируса клещевого энцефалита) / Н.А. Пеньевская, О.В. Наволокин, Л.В. Матюхина // Итоги науки и техники. Вирусология. — Т. 24. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: ВИНТИ АМН СССР, 1991. — С. 116—117.

5. Пеньевская Н.А. Индикация вируса клещевого энцефалита в присосавшихся переносчиках как основа оценки риска заражения людей и совершенствования тактики экстренной профилактики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Пеньевская. — М.: Ин-т вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР, 1989. — 23 с.

6. Пеньевская Н.А. Факторы, влияющие на эффективность специфической иммуноглобулинопрофилактики клещевого энцефалита / Н.А. Пеньевская // Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия: Материалы I Сибирского съезда клинических фармакологов. — Барнаул, 2006. — С. 364—368.

7. Погодина В.В. Мониторинг популяции вируса клещевого энцефалита и этиологической структуры заболеваемости за 60-летний период / В.В. Погодина // Вопросы вирусологии. — 2005. — № 3. — С. 7—13.

8. Смородинцев А.А. Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика / А.А. Смородинцев, А.В. Дубов. — Л.: Медицина, 1986. — 232 с.

9. Committee for medical products for human use (CHMP). Core SPC for human tick-borne encephalitis immunoglobulin for intramuscular use (CPMP/BPWG/3732/02). — European Medicines Agency. Human Medicines Evaluation Unit. — London, 2005. — <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwg/373202en.pdf>.

10. Guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism // EMEA/CPMP/4048/01. — Revision 3. — <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bioterror/12.Annex.pdf>

11. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis / V. Demicheli, P. Graves, M. Pratt, T. Jefferson // The Cochrane Database of Systematic Reviews. — 1998. — Issue 1. — Art. No.: CD000977. DOI: 10.1002/14651858.CD000977.