

Таблица 4

Затратная эффективность при лечении КБС различными формами ИСДН и ИСМН

| Препарат           | N <sub>1</sub> —N <sub>2</sub> | стоимость<br>эффективность |
|--------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Нитросорбид        | 4                              | 16,8                       |
| Кардикет 40 ретард | 10                             | 14,5                       |
| Моночинкве         | 11                             | 20,2                       |
| Моносан            | 11                             | 22,3                       |
| Мономак            | 10                             | 18,6                       |
| Моночинкве ретард  | 12                             | 19,1                       |
| Мономак 50Д        | 12                             | 19,3                       |
| Эфокс лонг         | 13                             | 16,8                       |

в сутки. В то же время при использовании эфокс лонг достаточно лишь 1 таблетки в сутки для обеспечения оптимального антиангинального эффекта и продолжительного безнитратного периода. В этом случае значительно выше как качество проводимой терапии, так и качество жизни пациента.

Кроме того, при лечении нитросорбидом была выявлена минимальная клиническая эффективность — разница между количеством приступов стенокардии до и после лечения статистически недостоверна. Следовательно, тридцатидневного курса лечения этим препаратом оказалось явно недостаточно для достижения клинически значимого результата.

В проведенном исследовании не учтен тот факт, что результаты изменятся, если изменятся введенные в расчет параметры, например, продолжительность лечения, связанная с изменением частоты возникновения приступов стенокардии и толерантности к физической нагрузке. Некоторые параметры клинической эффективности различных групп и лекарственных форм нитропрепаратов не имеют строго фиксированных значений, а варьируют в определенных пределах. Для более точной оценки стоимостных результатов лечения КБС органическими нитратами необходимо применение и других методов фармакоэкономического анализа, в том числе с привлечением экономического моделирования.

Перспективы такого исследования просматриваются достаточно отчетливо. Дальнейшая разработка концепции фармакоэкономического анализа на этапах амбулаторной и стационарной помощи больным с коронарной болезнью сердца реально минимизирует затраты учреждений здравоохранения, органов социального обеспечения и самих пациентов.

### Литература

1. Кобзарь Л.В., Батоева Б.Г.// *Фармакоэкономика на рубеже третьего тысячелетия: Тезисы П Всероссийского конгресса*. — 2000. — № 4. — С. 100.
2. Кобина С.А.// *Фармация*. — 1999. — № 5. — С. 20q23.
3. Перепеч Н.Б., Нестерова И.В., Недошивин А.О.// *Кардиология*. — 1999. — № 10. — С. 20q22.
4. *Heart and Stroke Statistical Update*. Dallas, TX: AHA/Lancet. — 1995. — No. 345. — P. 669q685.
5. Kuntz K., Tsevat J., Goldman L. et al.// *Circulation* — 1996. — No. 94. — P. 957q965.

Поступила в редакцию 26.10.02.

### APPLICATION OF ORGANIC NITRATES DURING TREATMENT OF CHRONIC CORONARY HEART DISEASE FROM THE POSITION OF PHARMACOECONOMIC EFFECTIVENESS

E.V. Solyanik, L.A. Belyaeva,  
B.I. Geltser

Vladivostok State Medical University, MOOO of Pharmacoeconomic Researches, Vladivostok branch  
Summary — The long-term course of the cardiovascular diseases results in considerable financial losses of the state and the individual. The purpose of this work was to carry out the pharmacoeconomic analysis based on the cost minimization methods and the index «cost/effectiveness» of various groups and forms of organic nitrates, which was going to be made retrospectively, by the results of open controlled clinical trials. 295 patients suffering from stable angina pectoris of different functional classes had participated in the investigations. The analysis of the findings showed that derivatives of isosorbide mononitrate of ordinary release form had been the most cost-effective. The least costs per effectiveness unit had had prolonged nitrates: kardiket 40 retard and efox long. Thus, prolonged nitrates application under coronary heart disease is more rational and economically sound.

*Pacific Medical Journal*, 2003, No. 4, p. 25q27.

УДК 616.831'002'022.913.234:578.833.27]036.22(571.63)

С.Е. Гуляева, А.А. Афанасьева, А.А. Овчинникова

## КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Владивостокский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, клиника, эпидемиология.

Клещевой энцефалит (КЭ) остается одной из наиболее распространенных природно-очаговых инфекций в Приморском крае [1, 2, 7]. Близкий к субтропическому климат этого региона и сохранение мало-

обжитых таежных территорий, расположенных в долинах и падах между сопками (в так называемых «ключках») или на возвышенностях, покрытых смешанным лесом, создает благоприятные условия для обитания и размножения клещей. Однако постепенное освоение территорий природных очагов инфекций, с одной стороны, и огромная экологическая нагрузка на человеческий организм (повышенная радиация, частота стрессовых ситуаций, рост информационного напряжения, бесконтрольное употребление химиотерапевтических и гормональных препаратов), с другой — способствуют изменению свойств, как самого возбудителя, так и человеческого организма. Это находит отражение в трансформации показателей заболеваемости данной нейроинфекцией, особенностей ее клинических проявлений и исходов [3'6].

Целью настоящего исследования явился анализ динамики клинко-эпидемиологических особенностей КЭ в Приморском крае за 65-летний период. Материалом стали данные органов государственной статистики и база данных краевого центра клещевых инфекций по заболеваемости.

Первые описания КЭ в Приморском крае относятся к 1933 г. Регистрация заболеваемости начата в 1937 г. За весь 65-летний период численность заболевших достигла 5289 человек. Последнее десятилетие характеризовалось значительным ростом заболеваемости (1647 заболевших, что составило 1/3 от числа зарегистрированных за весь 65-летний период) и изменением показателя в структуре клинических форм и летальности [8].

До 1990 г. сформировалось устойчивое мнение об относительно низком (в пределах 4 на 100 тыс. населения) уровне заболеваемости КЭ в Приморье, но при его особой тяжести, когда удельный вес очаговых форм достигал 80%, а летальность колебалась от 20 до 38% [5, 9]. Эти показатели находились в определенном контрасте с данными других регионов страны. Так, на Среднем Урале за тот же период времени относительный показатель заболеваемости не опускался ниже 22 на 100 тыс. населения, а частота регистрации очаговых форм не превышала 12,2% и летальность – 6% [3, 5]. С 1990 г. в Приморском крае возникли отличительные изменения в показателях заболеваемости данной инфекцией. Ее уровень к 2000 г. поднялся с 3,7 до 7,9 на 100 тыс. населения, а летальность сократилась почти вдвое (с 18,8% в 1990 г. до 9,8% в 2000 г.). Изменились возрастной и профессиональный составы заболевших, трансформировалась клиника.

Остановившись подробнее на особенностях динамики клинических проявлений этой нейроинфекции в Приморском крае, следует сказать следующее. В первые два десятилетия в подъемах заболеваемости прослеживалась определенная закономерность: они регистрировались каждые два-три года с периодическими всплесками, достигающими максимальной высоты один раз в десять лет. Заболеваемость удерживалась на высоком уровне (4,8 и 6 на 100 тыс. населения соответственно), отражая, с одной стороны, повышенный интерес к КЭ, с другой – отсутствие радикальных мер его профилактики и лечения. Такие показатели свидетельствовали не только о цикличности, но и тяжести клинических проявлений этой нейроинфекции в Приморском крае [10,12].

Особенностью клиники КЭ являлось острое начало, преобладание очаговых форм с максимумом развития полиоэнцефаломиелитического синдрома, частое присоединение судорожных явлений (более чем у 11% заболевших в остром периоде) с высоким удельным весом одной из самых тяжелых форм клещевого энцефалита – эпилепсии Кожевникова [13]. Стадийность нейроинфекционного процесса, как правило, прослеживалась отчетливо: инкубационный период в среднем составлял 2-3 недели, продромальный – не более 2 дней, лихорадочный достигал 3 недель, период реконвалес-

ценции – 3-3 месяца, период восстановления – 2 лет. В острой стадии заболевания ядром клинических проявлений всегда оказывалось сочетание общеинфекционных и токсических явлений с симптомами очагового поражения нервной системы [11].

*Общеинфекционный синдром* характеризовался внезапным началом с появлением головной боли (преимущественно в лобно-височных отделах головы с фото- и фонофобией), головокружения, тошноты и многократной рвоты, болей в мышцах шеи и конечностей, гиперемии лица и верхней части туловища, гипертермией. Для последней характерны быстрый подъем температуры до 38-40°C, которая удерживалась в виде своеобразного «плато» от нескольких часов до 21 дня или приобретала двухволновый характер в подъемах, когда каждый из них представлял собой «плато» с такой закономерностью, при которой первый оказывался менее напряженным и короче второго, а промежуток между ними достигал длительности, обеспечивающей завершение лихорадочного периода в 3 недели. Кроме этого на начальном этапе КЭ присущи нарушения сознания (от сомноленности до комы или психомоторного возбуждения), судорожный синдром с изменениями витальных функций, яркие вегетативные дисфункции (лабильность пульса, слюнотечение, резкие колебания артериального давления и др.), а также лейкоцитоз, лимфопения, эозинопения крови. На этом фоне отчетливо проявлялись менингеальный симптомокомплекс и возникали признаки очагового поражения нервной системы.

Спинномозговая жидкость в основном сохраняла прозрачность и была бесцветной (в 10-19% случаев обнаруживалась опалесценция и изменение в виде ксантохромии или цвета «мясных помоев», что отражало присоединение субарахноидальных кровоизлияний). Содержание белка незначительно отличалось от нормы в сторону повышения от 0,01 до 0,66 г/л, цитоз колебался от 30 до 280 в 1 мл и носил в основном лимфоцитарный характер. При смешанном цитозе его смена на лимфоцитарный возникала в течение первых 7-8 дней.

Очаговые неврологические симптомы отражали область максимального поражения мозговых структур. Их характер позволял выделить несколько ведущих синдромов. *Плиоэнцефалитический синдром* отличался молниеносностью течения и высокой летальностью, характеризуюсь преимущественным поражением двигательных ядер ствола мозга, формирующим развитие бульбарного синдрома, нарушениями сознания и витальных функций, изменениями дыхания по типу Чейна-Стокса, падением сердечной деятельности и артериального давления. *Плиоэнцефаломиелитический синдром* встречался приблизительно у 10% заболевших, отличаясь от полиоэнцефалитического присоединением клинических симптомов, свидетельствующих о поражении моторных клеток спинного мозга (в основном в области шейного утолщения), что проявляло себя вялыми шейно-плечевыми параличами. Этот вариант течения КЭ давал 30% летальности и часто переходил в прогредиентное течение.

*Полиомиелитический синдром* наблюдался значительно реже, характеризуясь развитием паралитических форм полиомиелита на фоне общеинфекционных и обшечемозговых явлений. *Полирадикулоневритический синдром*, как правило, имитировал клинику восходящего паралича Ландри, нередко завершаясь тотальным поражением ядер черепных нервов бульбарной группы, тетрапарезом, судорожным синдромом и атаксией с последующим нарушением витальных функций и развитием летальных исходов. *Менингоэнцефалитический синдром* встречался не более чем у 30% заболевших и протекал в виде диффузного или очагового поражения структур головного мозга – возникала рассеянная симптоматика, включавшая в себя гиперкинезы, миоклонии в различных группах мышц лица и верхней части туловища, акинезию, судорожный синдром, монопарезы. Все это происходило на фоне общеинфекционных проявлений, нередко в первые 2-4 дня переходящих в кому и завершающихся летальным исходом. В

случаях нарушений витальных функций в лихорадочном периоде не удавалось выявить очаговой неврологической симптоматики, а она регистрировалась только при падении температуры и возвращении сознания. Однако ее диагностика позволяла обозначить среди очаговых форм полиоэнцефалитическую, полиомиелитическую, менингоэнцефалитическую и полирадикулоневритическую. Отсутствие очаговой неврологической симптоматики становилось основанием для диагностики неочаговых (инаппарантной, менингеальной и лихорадочной) форм патологии.

*Менингеальная форма* характеризовалась всеми чертами, присущими серозным менингитам с острым течением. Все проявления менингеального симптомокомплекса достигали апогея на 1-4-й день заболевания. Они, как правило, выступали на фоне сомнолентности или психомоторного возбуждения и обычно регрессировали к 8-20 дню болезни. Но иногда симптоматика удерживалась до 2 месяцев, отличаясь появлением периодов ухудшения общего состояния, которые сопровождались нарастанием цитоза ликвора и волнообразным течением с длительными (до 2 лет) церебрастеническими проявлениями или развитием гипертензионного синдрома (в 2% случаев наблюдалось прогрессирующее течение).

*Лихорадочная форма* выявлялась в 15-40% случаев от общего числа заболевших. Она характеризовалась внезапным высоким подъемом температуры (до 38-39°C), возникающим в первые четверо суток и сопровождающимся после себя длительным субфебрилитетом.

Наиболее демонстративным проявлением тяжести КЭ становилось развитие *эпилепсии Кожевникова*, регистрация которой в первые десятилетия достигала 60%. При этом максимум выявления обнаруживался на спаде подъемов заболеваемости КЭ с частым развитием у пациентов в возрасте до 20 лет. Эта

форма отражала сложные перестройки в двигательных структурах мозга, возникавшие при КЭ. Основное ядро ее клинических проявлений составляла триада: судорожный синд-

ром, спастико-атрофические парезы и контрактурные установки в конечностях, охваченных гиперкинезом. В первые месяцы и годы генерализация гиперкинеза достигала степени общего эпилептического припадка. В дальнейшем она ограничивалась отдельной конечностью или распространением по гемитипу, всегда сопровождаясь болевыми феноменами и усиливаясь при эмоциональном напряжении, попытке произвести точные движения и воздействию внешних раздражений.

Летальность при КЭ в эти годы колебалась от 8 до 41,3% и обнаруживала некоторую зависимость от эффективности терапевтических мероприятий. Так, до 1940 г., когда в основном проводилось симптоматическое лечение (покой, анальгетики, витаминотерапия), летальность стойко держалась на высоких цифрах (в среднем 28,4%). Применение с 1942 г. внутримышечного введения сыворотки крови реконвалесцентов привело к снижению этой цифры до 15,1%, использование к началу второго десятилетия комплекса реанимационных мероприятий имело результатом падение летальности до 8,8%.

Тщательный анализ клинических наблюдений показал, что медикаментозная терапия не является единственным фактором, влияющим на величину летальности. Так, в последующие два десятилетия периодичность подъемов изменилась: максимум заболеваемости стал обнаруживаться на каждый пятый-шестой год, хотя среднее число заболевших за каждое из десятилетий не изменялось. Лица, перенесшие КЭ в годы его подъемов, составили 74,1% из общего числа всех заболевших за этот период времени; летальных исходов на годы подъемов заболеваемости также пришлось 70,2% из общего числа. Несмотря на использование всего арсенала терапевтических мероприятий, летальность стала четко коррелировать с численным уровнем заболеваемости и, вероятно, вирулентностью циркулирующего в отдельные годы и сезоны вируса, колеблясь от 8 до 35%.

В период с 1960 по 1980 годы наметилась тенденция к снижению заболеваемости КЭ (ее уровень упал до 1,3 на 100 тыс. населения) и изменилась тяжесть клинических проявлений. Несмотря на склонность к сохранению очаговых форм, частота их регистрации перестала превышать 64%, уровень развития менингоэнцефалитического синдрома достиг величин полиоэнцефаломиелитического. Параллелизм между выраженностью менингеального синдрома, характером изменений ликвора и тяжестью клинических проявлений нейроинфекции исчез, резко возросло число серонегативных форм. Одновременно уменьшилось (до 1,7%) количество случаев с прогрессирующим течением. Хотя эпилепсия Кожевникова продолжала ежегодно регистрироваться, волнообразное течение нейроинфекции оставалось, и угроза новых обострений с развитием тяжелых форм сохранялась (подъемы регистрировались в 1963, 1966, 1969, 1973, 1976, 1979 и 1984 г., то есть через каждые 3-4 года).

С начала 90'х годов XX века заболеваемость КЭ вновь стала возрастать, достигнув к 1994 г. уровня 7,2 на 100 тыс. населения и коррелируя с подобным ростом в других регионах страны. За одно десятилетие (1991-2000 гг.) было зарегистрировано 1647 случаев заболевания, что составило 71,4% из всех обратившихся с фактом присасывания клеща. В десятилетней кривой возникло два подъема: в 1995 и 1998 г. с максимумом в 1995 г. (8,2 на 100 тыс. населения). Вновь увеличилось число серопозитивных форм. Заболеваемость лиц, проживающих в городах, отчетливо превысила заболеваемость сельских жителей. Среди заболевших стабильно преобладали (65,8%) лица мужского пола с хорошими физическими данными в возрастной группе от 36 до 45 лет (27,8%). Уровень очаговых форм остался в пределах 66,5%, неочаговых – 33,5%. В структуре очаговых форм стал стабильно доминировать менингоэнцефалитический синдром (47,1%), а среди неочаговых – менингеальный (53%). Эпилепсия Кожевникова развивалась в единичных случаях.

Изменилась длительность инкубационного (до 60 дней) и лихорадочного периодов (до 10-12 дней). Лихорадка потеряла специфическую форму «плато», нередко приобретая неправильный тип. Сократилось количество случаев (до 6,7%) с двухволновым течением острого периода (оно стало прерогативой детского возраста и отличалось короткими подъемами – в 2-3 дня). Возросло число наблюдений с регистрацией психотических расстройств в первые дни болезни. Особенностью неочаговых форм оказывался короткий (до 3 дней) лихорадочный период, яркость проявлений вегетативных дисфункций и длительность их выявления на фоне выраженной астенизации.

Возникла возможность выделения различных вариантов течения: легкого (в 26,5%), средней тяжести (в 56,8%) и тяжелого (в 26,5%). При этом оказалось, что в случаях с очаговыми формами чаще (в 74%) наблюдалось течение средней степени и тяжелое. Неочаговые формы отличались преобладанием легкого (62%) и значительно реже (23%) средней тяжести течения. Число прогрессивных случаев не превысило 7%.

Среди заболевших преобладали невакцинированные, или лица, не получившие экстренную иммунопрофилактику (73,9%). У вакцинированных чаще (67,2%) развивались неочаговые формы с легким течением (87,2%). Однако уровень летальных исходов удерживался на высоких цифрах – 14,3-27,6%. В числе умерших доминировали пациенты с тяжелыми очаговыми формами нейроинфекции (87,5%) и молниеносным (12,5%) течением, а также с присоединением клиники синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности. В 78,7% случаев, независимо от тяжести клинических проявлений нейроинфекции в остром периоде, длительно (не менее 5 лет) сохранялись цефалгический синдром, астенизация и вегетативные дисфункции. У перенесших очаговые формы упорно сохранялись бульбарный и псевдобульбарный синдромы, асимметрия лицевой мускулатуры,

поражение глазодвигательных нервов, вялые шейно-плечевые парезы, симптом «свислой головы» и др.

Таким образом, несмотря на значительное увеличение неочаговых форм (их уровень дошел 33,5%), достижения в области иммунологии и вирусологии, активное внедрение их в практику, в Приморском крае КЭ не приобрел тенденции к снижению заболеваемости, облегчению клинических проявлений и уменьшению летальных исходов.

## Литература

1. Верета Л.А., Воробьева Р.Н., Николаева С.П. и др. // *Этиология, эпидемиология и меры профилактики энцефалита на Дальнем Востоке.* – Хабаровск, 1978. – С. 16-21.
2. Гуляева С.Е., Васильев Ф.И., Леонова Г.Н. и др. // *Со временные проблемы нейроинфекции и cerebrovasкулярной патологии.* – Владивосток, 1991. – С. 3.
3. Злобин В.И., Горин О.З. *Клещевой энцефалит: этиология, эпидемиология и профилактика в Сибири.* – Новосибирск, 1996.
4. Злобин В.И., Беликов С.И., Джигоев Ю.П. и др. // *Тихоокеанский мед. журн.* – 2001. – № 1. – С. 75-78.
5. Иерусалимский А.П. *Клещевой энцефалит.* – Новосибирск, 2001.
6. Кантер В.М. *Клиника клещевого энцефалита в Хабаровском крае: Автореф. дис... докт. мед. наук.* – Л., 1965.
7. Карпов С.П., Федоров Ю.В. *Эпидемиология и профилактика клещевого энцефалита.* – Томск, 1963.
8. Леонова Г.Н. *Клещевой энцефалит в Приморском крае.* – Владивосток: Дальнаука, 1997.
9. Леонова Г.Н. // *Тихоокеанский мед. журн.* – 2001. г № 1. – С. 83-87.
10. Леонова Г.Н., Беликов С.И., Борисевич В.Г., Кожемяко В.Б. // *Тихоокеанский мед. журн.* – 2001. – № 1. – С. 95-98.
11. Окулова Н.М. *Причины разной тяжести течения клещевого энцефалита у человека.* – Иваново, 1994.
12. Смородинцев А.А., Дубов А.В. *Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика.* – Л., 1986.
13. Уманский К.Г., Деконенко Е.П. // *Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита,* 1999. – С. 35-41.

Поступила в редакцию 25.06.03.

TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN PRIMORSKY REGION  
S.E. Gulyaeva, A.A. Afanasieva, A.A. Ovchinnikova  
Vladivostok State Medical University

*Summary* – The paper provides the findings on the dynamics of the morbidity, lethality and transformation of the clinical presentations of the tick-borne encephalitis within Primorsky region over the period of 65 years. The authors define the periods of the upsurges in the sickness rate, detect the structure of the clinical forms at the acute stage of the disease, as well as describe the criteria of their diagnostics in the course of the morbid process, at the same time ascertaining the interrelation with the indices of serologic examinations and bringing to light the reasons for the serious clinical course of the disease in Primorsky region.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 27-30.*