

## КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Проф. В. П. МАЛЫЙ, канд. мед. наук О. В. ВОЛОБУЕВА

### TICK-BORNE ENCEPHALITIS

V. P. MALIY, O. V. VOLOBUYEVA

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

**Представлены современные данные о клещевом энцефалите, его этиологии, эпидемиологии, клинических вариантах течения. Показаны особенности патогенеза заболевания. Рассмотрены принципы лечения и профилактики инфекции.**

*Ключевые слова: клещевой энцефалит, этиология, патогенез, клиника, лечение.*

**Contemporary data about tick-borne encephalitis, its etiology, epidemiology, clinical varieties of the course are presented. The peculiarities of the disease pathogenesis are shown. The principles of treatment and prevention of the infection are discussed.**

*Key words: tick-borne encephalitis, etiology, pathogenesis, clinical picture, treatment.*

Актуальность изучения клещевых нейроинфекций обусловлена высоким уровнем заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ). Общеизвестно, что природные очаги КЭ впервые были обнаружены в таежных районах Дальнего Востока [1–3]. В Украине относительно постоянная заболеваемость регистрируется в Полесье, Прикарпатской, Закарпатской областях, горной части Крыма, лесостепной зоне центральной части страны [4]. Изучение клеточно-гуморального иммунитета, иммуно- и нейрпатогенеза и их связи с генетической неоднородностью возбудителя инфекции и наследуемыми особенностями системы иммунитета наравне с современными клиническими исследованиями острого и хронического КЭ составляют научную основу новых разработок методов и средств профилактики, диагностики и лечения этой актуальной для здравоохранения природно-очаговой нейровирусной инфекции.

### ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КЭ

Согласно МКБ-10, различают дальневосточный КЭ (русский весенне-летний энцефалит) — А84.0; центральноевропейский КЭ — А84.1; другой клещевой вирусный энцефалит — А84.8; клещевой вирусный энцефалит неуточненный — А84.9.

Природно-очаговая инфекция КЭ этиологически связана с вирусом КЭ из семейства *Flaviviridae*, рода *Flavivirus*, экологически относящегося к арбовирусам, переносимым членистоногими, и разделяется по антигенным и молекулярно-генетическим признакам на 6 подтипов [5–7]. Основным резервуаром вируса в природе являются его главные переносчики — иксодовые клещи. КЭ чаще всего переносится клещами вида *I. persulcatus* и *I. ricinus*, в некоторых очагах — клещами *H. concinna*, *D. silvarum*, *D. pictus* и др.

Вирион имеет форму сферы диаметром около 50–60 нм. Трансмембранный белок М и поверхностный белок Е вместе с липидной мембраной обра-

зуют оболочку нуклеокапсида, включающего белок С и вирусную РНК. Поверхностный гликопротеин Е играет ведущую роль в процессах сборки вирусной частицы, в связывании вируса с клеточной поверхностью, проникновении вирионов в клетку и является одним из основных антигенов вируса КЭ, который индуцирует синтез вируснейтрализующих и протективных антител. В циркуляции и сохранении вируса КЭ в природных очагах основная роль принадлежит прокормителям инфицированных клещей — многочисленным грызунам (полевая мышь, бурундук, заяц и др.), другим диким и домашним животным, птицам. В природе вирус поддерживается постоянной циркуляцией по замкнутой цепи: клещи — животные-прокормители — клещи. Инфицирование человека для КЭ является биологически тупиковым направлением, поскольку вирус дальше не передается другому организму и выходит из природной циркуляции.

Для КЭ характерна строгая весенне-летняя сезонность начала заболевания, связанная с сезонной активностью переносчиков. Инфицирование человека КЭ происходит во время кровососания голодных вирусиферных клещей. Существует также алиментарный путь заражения при употреблении сырого, содержащего вирус молока инфицированных коз и коров. Из общего числа заболевших КЭ до 75–80% составляют жители городов, заражение которых происходит в антропогенных очагах (пригородной зоне) во время поездок, связанных со сбором грибов, ягод, работой и отдыхом на природе, дачных участках. Присасывание клещей на теле человека может происходить не только в лесу, но и в домашних условиях. Клещи заносятся в дом на рабочей одежде, с домашними животными, букетом полевых цветов и т. д. Отмечается переполнение клещей среди пассажиров городского транспорта.

Вирусы КЭ высокоустойчивы к низким температурам (при –60 °С могут сохраняться десятки

лет), хорошо переносят высушивание. При температуре +16 +18°C они сохраняются в растворах до 10 дней, при температуре +37°C — до 2 суток, в молоке и молочных продуктах — до 2 мес. Однако эти вирусы высокочувствительны к высоким температурам: при +50°C они инактивируются в течение 20 мин, при кипячении — через 2 мин. Вирусы высокорезистентны к действию кислых сред и растворов, но благодаря бислойной липидной природе оболочки чувствительны к эфиру, растворам лизола, спиртам: под действием 3% раствора лизола и хлорамина они погибают через 5 мин.

Кроме человека, к вирусу КЭ также высоко восприимчивы обезьяны, белые мыши, свиньи и овцы, малочувствительны к нему кролики, морские свинки.

### ПАТОГЕНЕЗ КЭ

Вирус КЭ проникает в организм человека через кожу при укусе клеща (трансмиссивно) или через желудочно-кишечный тракт (алиментарно) при употреблении зараженного вирусом молока. Течение этой нейроинфекции складывается из двух фаз — висцеральной и невралгической. Первоначальным субстратом, в котором происходит размножение вируса, являются кожа и подкожная клетчатка, в которых через 12–18 ч после инокуляции вируса обнаруживается специфическая флюоресценция клеток типа макрофагов и фибробластов, а при алиментарном заражении — ткани желудочно-кишечного тракта, преимущественно кишечника.

При остром КЭ вирус имеет двухволновой характер. Первая волна — кратковременная (от 2 до 60 мин) резорбтивная вирусемия. Вторая появляется в конце инкубационного периода и совпадает с периодом размножения вируса во внутренних органах и появлением его в ЦНС.

Вирус КЭ обладает пантропными свойствами: существует возможность первоначального размножения вируса в эндотелии кровеносных сосудов. При этом изменения эндотелия в первые 5 дней инфекционного процесса носят специфический характер, а возникающая позднее (на 7-й день) инфильтрация сосудистых стенок и периваскулярных пространств лимфоидными элементами является результатом повреждающего действия иммунных реакций на микрососуды.

При остром КЭ наблюдаются внутрипопуляционные изменения лимфоцитов, что проявляется снижением абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов и их функциональной активности. Дефицит Т-клеток выявляется уже в первые дни болезни и нивелируется в течение 3 мес, а при тяжелых формах заболевания у больных развивается более выраженный и продолжительный дефицит Т-лимфоцитарного иммунитета. Известно, что различные виды специфических антител появляются в крови больных и исчезают асинхронно. Длительная циркуляция IgM

свидетельствует о дефекте Т-системы, поскольку нарушение процесса переключения синтеза IgM и синтеза IgG представляет собой Т-зависимый феномен. Длительное, до 2–3 лет, а в ряде случаев и в течение большего периода выявление специфических IgM в крови больных и переболевших можно расценить как следствие продолжающейся персистенции вируса. Нейтрализующие антитела не препятствуют распространению возбудителя при острой инфекции и не блокируют вирусную персистенцию. В свою очередь у больных с симптомами органического поражения мозга повышен синтез как IgM-, так и IgG-антител, а сроки их циркуляции удлинены. Низкая концентрация нейтрализующих антител в сыворотке и высокий цитоз в ликворе в начале заболевания могут указывать на неблагоприятный прогноз.

В патогенезе нейроинфекций важную роль играют про- и противовоспалительные цитокины, производимые микроглией, поскольку они инициируют местный ответ, ведущий к повреждению мозга и определяя прогноз заболевания [8]. Значимость TNF- $\alpha$ ,  $\gamma$ -IFN в патологии ЦНС не вызывает сомнения, так, TNF- $\alpha$  предлагают использовать для оценки эффективности проводимой терапии.  $\gamma$ -IFN подавляет ранние события репликационного цикла вируса, стимулирует антивирусную деятельность многих типов клеток. В последние годы установлено, что секретируемые в очагах воспаления IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ , PGE2 подавляют производство TNF- $\alpha$ , а IL-6 и  $\gamma$ -IFN стимулируют его. Провоспалительные цитокины потенцируют выработку простагландинов церебральным эндотелием, которые в свою очередь ведут к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера. В связи с этим активность и роль микроглии в поврежденной ЦНС могут быть точно скорригированы местным соотношением концентрации таких медиаторов, как  $\gamma$ -IFN и PGE2, что может быть перспективно для разработки новых патогенетических методов лечения КЭ.

Дефицит оксида азота внутри фагоцитирующих клеток — одна из главных причин незавершенности фагоцитоза, что является важным фактором формирования персистирующей инфекции. Способность к персистенции — видовой признак вируса КЭ — нередко развивается при субклиническом течении инфекции и после перенесенного острого заболевания.

### КЛИНИКА КЭ

Инкубационный период при первичном инфицировании вирусом КЭ составляет 5–30, чаще 10–14 дней. С первых дней течение острого КЭ носит токсико-инфекционный характер. Симптоматика складывается из трех основных синдромов: общего инфекционного, менингеального и очагового поражения нервной системы [9, 10].

*Лихорадочная одноволновая форма* болезни является типичным вариантом КЭ в Украине. Характеризуется острым внезапным началом,

повышением температуры тела до 38–39 °С, ознобом, головной, мышечной болью (мышцы шеи, спины, поясницы, иногда фибриллярные подергивания), нередко тошнотой, возможна рвота. Показатели ликвора — без отклонения от нормы. Продолжительность лихорадки — 3–7 дней с благоприятным течением и быстрым выздоровлением.

*КЭ с двухволновым течением* — клинически особый вариант развития острой инфекции. Первая лихорадочная волна аналогична одноволновому течению, продолжается 3–7 дней и характеризуется легким течением. Отмечаются слабо выраженные оболочечные симптомы без поражения черепно-мозговых нервов. Изменения в ликворе не определяются. На фоне интоксикации наблюдаются вегетативные расстройства. В периферической крови — лейкопения и увеличение СОЭ. За первой волной следует период апиреksии, длящийся 3–14 дней. Вторая лихорадочная волна начинается так же остро, как и первая, но температура тела поднимается до более высоких значений, на этом фоне становятся отчетливее признаки поражения ЦНС. В периферической крови — лейкоцитоз, повышается содержание белка и сахара. Это качественно новая фаза болезни, она всегда протекает тяжелее, чем первая, и длится дольше (30–45 дней). Возможно выздоровление или переход в менингеальную или очаговую форму.

*Менингеальная форма* является наиболее часто выявляемым проявлением КЭ (30–70%). Больные жалуются на сильную головную боль, усиливающуюся при малейшем движении головы, головокружение, тошноту, однократную или многократную рвоту, боль в глазах, светобоязнь. Больные вялы и заторможены. Лицо и верхняя половина туловища гиперемированы, склеры и конъюнктивы инъецированы. Определяется ригидность мышц затылка, симптомы Кернига и Брудзинского. Длительность лихорадки — 7–14 дней. Исход благоприятный, но возможен переход в очаговую форму.

*Менингоэнцефалитическая очаговая форма* КЭ протекает тяжело и дает частую летальность. Больные вялы, заторможены, сонливы, жалуются на сильную головную боль, тошноту и рвоту. Выражены ригидность мышц затылка и симптомы Кернига и Брудзинского. Нередко наблюдаются бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение с утратой ориентации в месте и во времени. Возможны эпилептиформные припадки. Судороги повторяются несколько раз в сутки, иногда развивается эпилептический статус. При менингоэнцефалитической форме КЭ характерно появление гемипарезов, подкорковых гиперкинезов, стволовых расстройств, а также очаговых поражений черепных нервов: III, IV, V и VI пар, несколько чаще VII, IX, X, XI и XII пар.

*Полиомиелитическая форма* наиболее типична для КЭ. При этом варианте выражен общинтоксикационный синдром со значительными болями

в мышцах затылка, плечевого пояса, проксимальных отделов верхних конечностей. Имеют место слабость и ощущение онемения рук и шеи, атония, исчезновение сухожильных рефлексов, чувствительности, параличи мышц шеи, плечевого пояса, верхних конечностей с последующей атрофией. У некоторых больных возможно восстановление двигательных функций в течение 2–3 мес, продолжительность болезни — 45 дней. Возможны инвалидность или смерть больного.

*Полирадикулоневритическая очаговая форма* самостоятельно встречается редко и выявляется с другими формами КЭ. Эта форма проявляется асимметричным поражением с парестезиями, болью по ходу нервных стволов уже в ранний период болезни (1–2-я нед), которые сохраняются в течение 1–2 мес.

*Хронический КЭ* (3–11%) формируется при длительной персистенции вируса КЭ у лиц, у которых явные симптомы этой инфекции наблюдаются в течение ряда лет, десятилетий или пожизненно. Часто это больные с клиническим диагнозом гиперкинетический синдром, кожевниковская эпилепсия, боковой амиотрофический склероз, эпидемический энцефалит, арахноэнцефалит, синингомиелия, прогрессирующий полиэнцефаломиелит и др.

*Осложнения КЭ* в острый период болезни проявляются отеком-набуханием головного мозга с дальнейшим развитием мозговой комы, нарушением дыхания и сердечной деятельности, что может привести к смерти больного уже на 4–7-е сутки болезни, а при фульминантном течении и в первые сутки.

К неспецифическим осложнениям можно отнести активизацию вторичной флоры, что приводит к возникновению дистресс-синдрома, пневмоний, отитов, синуситов, пиелонефрита, сепсиса.

#### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КЭ

Обязательными общелабораторными тестами (1 раз через 10–14 дней) являются: общий анализ крови (лейкопения с относительным лимфоцитозом и переходом в нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитопения); общий анализ мочи (протеинурия, цилиндрурия); исследование спинномозговой жидкости (лимфоцитарный плеоцитоз с незначительным увеличением содержания белка); биохимические методы (протеинограмма, функциональные пробы печени).

Специфическая диагностика КЭ, как правило, устанавливается на основании индекса фагоцитарной активности (ИФА): однократное определение высокой концентрации вирусоспецифических иммуноглобулинов класса IgM следует считать достоверным свидетельством клинического диагноза КЭ [11]. Антитела класса IgG в максимальных титрах выявляются в течение 2–6 мес после инфицирования. Однако следует учитывать отсутствие антител или весьма низкий уровень продукции их у части больных — в титрах не

выше 1:640. При этом следует иметь в виду возможность обнаружения специфических антител в низких титрах в течение длительного времени у вакцинированных. Поэтому для подтверждения диагноза рекомендуется применение ПЦР-анализа для определения РНК вируса КЭ.

Инструментальные методы исследования предусматривают осмотр глазного дна (появление петехий прогностически неблагоприятно), электроэнцефалографию, КТГ или ЯМР-томографию головного мозга, ЭКГ, ЭхоКГ (при подозрении на миокардит).

Дифференциальная диагностика должна учитывать возможность заболевания пациента японским энцефалитом, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, энтеровирусным менингитом, клещевым риккетсиозом, болезнью Лайма, гриппом, бабезиозом, лептоспирозом, полиомиелитом и др. [12].

### ЛЕЧЕНИЕ КЭ

Разработан стандарт (протокол) лечения КЭ, где решающая роль придается этиотропным средствам: иммуноглобулин человека (внутримышечно в течение 3 дней, при лихорадочной и менингеальной формах болезни — по 3 мл, при очаговой форме — от 6 до 12 мл в сутки); противоэнцефалитная иммунная плазма в течение 3 дней; интерферон (реаферон, виферон при менингеальной форме на 10, 13, 16 и 19-й день); рибонуклеаза (по 30 мг внутримышечно через каждые 4 ч в течение 5–7 дней) [13].

Если у больного нет бульбарных нарушений и расстройств сознания, показан преднизолон в таблетках из расчета 1,5–2 мг/кг/сут в течение 5–6 дней, общий курс лечения 10–14 дней. Одновременно больному назначаются соли калия, щадящая диета с достаточным содержанием белков. При бульбарных нарушениях и расстройствах сознания преднизолон вводится парентерально при увеличении указанной дозы в 4 раза. Одновременно следует назначать антибиотики, учитывая возможность присоединения бактериальной флоры.

Список упомянутых выше этиотропных средств лечения КЭ можно дополнить индукторами интерферона (циклоферон — по 2 мл в 1, 2, 4, 6 и 8-й день внутримышечно, при тяжелых формах повторить через 5 дней; амиксин — по 0,15–0,3 г через день; ларифан — по 1 мл 1 раз в 4 сут внутримышечно, курс 3–5 инъекций; неовир — 5–10 мг/кг 1 раз в сутки, курс 10 инъекций). Кроме того, для лечения больных с тяжелым течением КЭ разработан новый вариант серотерапии, сочетанной с гемосорбцией — экстракорпоральная иммуногемосорбция. Больные с тяжелым течением КЭ с бульбарными нарушениями должны переводиться на искусственную вентиляцию легких. Ведение больных с такой патологией должно обеспечиваться совместной деятельностью разных специалистов.

Предусмотренная продолжительность стационарного лечения при лихорадочной форме инфекции средней тяжести — 14 дней; при менингеальной форме средней тяжести — 21 день; при тяжелой форме — 30 дней; при очаговых менингоэнцефалитической и полиомиелитической формах КЭ средней тяжести — 35 дней, при тяжелой — 50 дней.

Санаторно-курортное лечение реконвалесцентов КЭ и пациентов с прогрессивным течением не показано. Амбулаторное лечение после выписки из стационара при менингеальной форме КЭ продолжается до 6 мес, при очаговых формах — не менее 2 лет.

### ПРОФИЛАКТИКА КЭ

К эффективным средствам *неспецифической профилактики* КЭ относятся санитарно-просветительская работа, меры индивидуальной и коллективной защиты от нападения и присасывания клещей, обработка больших территорий путем распыления различных инсектицидов с самолетов или вертолетов из расчета 0,3–0,5 г технического вещества на 1 м<sup>2</sup> или до 50 кг на 1 га. Хорошие результаты дают ранневесенние палы, когда сжигается сухостой трав до начала вегетационного периода (особенно на пастбищах), что ведет к гибели клещей вместе с сухостоем. Норовые формы иксодовых клещей уничтожают вдуванием инсектицидов в норы.

*Специфическая плановая профилактика* проводится живыми и убитыми вакцинами против КЭ [14]. Все лица, выезжающие на работу или отдых в неблагополучные территории, должны быть обязательно привиты. Прививки против КЭ необходимо начинать не позднее чем за 1,5 мес до выезда на неблагополучную территорию. Прививка состоит из 2 инъекций с минимальным интервалом 1 мес. После последней инъекции должно пройти не менее 14 дней до выезда в очаг, в течение которых вырабатывается иммунитет. Через год необходимо сделать ревакцинацию, которая состоит только из одной инъекции, далее ревакцинацию повторяют каждые 3 года. Не привитым лицам проводится серопротекция — введение иммуноглобулина против КЭ. С целью *экстренной профилактики* (введение препарата непривитым лицам после укуса клеща на неблагополучной территории) препарат следует вводить в возможно более ранние сроки с момента предполагаемого заражения, но не позднее 4 суток после укуса клеща.

С целью *доэкспозиционной профилактики* (введение препарата до укуса клеща непривитым лицам, выезжающим на неблагополучные территории) иммуноглобулин вводится до выезда, действие препарата проявляется через 24–48 ч и продолжается в течение 4 нед.

Таким образом, КЭ по уровню распространенности и тяжести клинической манифестации остается серьезной проблемой для здравоохранения. Решение задачи прогноза развития и ис-

хода КЭ подразумевает проведение комплекса лабораторных исследований вирусологических, иммунологических и биохимических маркеров ин-

фекции в динамике с применением новых методов ИФА и ПЦР-анализа, клинической иммунологии и биохимии.

#### Литература

1. Особенности клещевого энцефалита в различных регионах / В. А. Борисов, Н. Д. Ющук, И. В. Малов, К. А. Аитов // Эпидемиол. и инф. болезни.— 2000.— № 2.— С. 43–47.
2. *Вотяков В. И., Злобин В. И., Мишаева Н. П.* Клещевые энцефалиты в Евразии.— Иркутск: Наука СО РАМН, 2002.— 435 с.
3. *Онищенко Г. Г.* Распространение вирусных природно-очаговых инфекций в Российской Федерации и меры по их профилактике // Эпидемиол. и инф. болезни.— 2000.— № 4.— С. 4–8.
4. *Виноград Н. О., Василишин З. П., Грицко Р. Ю.* Клищовий енцефаліт // Инф. хвороби.— 2005.— № 1.— С. 70–76.
5. Генетический анализ штаммов вируса клещевого энцефалита Западной Сибири / В. Н. Бахвалова, В. А. Рар, С. Е. Ткачев и др. // Вопр. вирусол.— 2000.— Вып. 5.— С. 11–13.
6. Генетические типы клещевого энцефалита / В. И. Злобин, Л. В. Мамаев, Ю. П. Джигоев, И. В. Козлова // Журн. инф. патол.— 1996.— № 4.— С. 13–17.
7. Antigenic structure of the flavivirus envelope protein E at the molecular level using tick-borne encephalitis as a model / C. W. Mandl, F. Guirakoo, H. Holzmann et al. // J. Virology.— 1989.— V. 63.— P. 564–571.
8. *Василенко А. М., Захарова Л. А.* Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета // Усп. совр. биологии.— 2000.— № 2.— С. 174–189.
9. *Иерусалимский А. П.* Клещевой энцефалит: Руков. для врачей.— Новосибирск: 2001.— 359 с.
10. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. В. И. Покровского, К. М. Лобана.— М.: Медицина.— 1986.— 436 с.
11. *Топычканова Н. Г., Рукавишников М. Ю., Гришаева О. Н.* Диагностика клещевого энцефалита // Новости «Вектор-Бест».— 1999.— № 11.— С. 4–6.
12. *Возіанова Ж. І.* Інфекційні і паразитарні хвороби. В 3-х т.— К.: Здоров'я, 2001.— Т. 2.— С. 22–64.
13. Стандарты диагностики и лечения больных клещевым энцефалитом и иксодовыми клещевыми боррелиозами / Н. Н. Воробьева, И. А. Главатских, О. К. Мышкина, Т. К. Рысинская // Рос. мед. журн.— 2000.— № 4.— С. 22–24.
14. *Сморodinцев А. А., Дубов А. В.* Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика.— М.: Медицина, 1986.— 146 с.

Поступила 27.04.2006