

Некоторые дискуссионные вопросы проблемы клещевого энцефалита

Команденко Н.И.¹, Жукова Н.Г.²

Some debatable problems of tick-borne encephalitis

Komandenko N.I., Zhoukova N.G.

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Команденко Н.И., Жукова Н.Г.

В статье обобщены современные аспекты эпидемиологии клещевого энцефалита (КЭ). Проанализированы особенности клинических проявлений и патоморфоза в сторону смягчения симптомов инфекции. Представлены некоторые дискуссионные гипотезы о серонегативных и прогрессивных формах КЭ, а также о состоянии хронической бессимптомной антигенемии вируса КЭ. Рассмотрены вопросы патогенеза различных форм заболевания. Предложены схемы реабилитации больных с последствиями нейроинфекции.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, клинико-эпидемиологическое исследование, патоморфоз.

The article presents the modernest sides of epidemiological of tick-borne encephalitis (TBE). In features were analysed clinical manifestations and pathomorphosis of TBE in side soften symptoms of the infection. It presents debatable problems about seronegative and chronic form of TBE and chronic containing virus—TBE in blood without manifestations. It considers some questiones of pathogeny of differences form disease. The schemes were offered for rehabilitation patientes after TBE.

Key words: tick-borne encephalitis, clinical-epidemiological investigation, pathomorphosis.

УДК 616.988.25–002.954.2

Многолетнее изучение клещевого энцефалита (КЭ) позволило решить большое количество вопросов этой патологии. Установлены этиология, отдельные стороны патогенеза, описаны клинические проявления рассматриваемого заболевания, разработаны методы диагностики и лечения, внедрен ряд профилактических мероприятий [10, 12, 17, 26]. Тем не менее по данной проблеме остается еще много неясностей и дискуссионных вопросов. КЭ — классическая природно-очаговая инфекция, которая становится все более значимой в связи с повсеместным и неуклонным ростом заболеваемости ею в последние годы как в целом по России, так и на отдельных территориях [8, 15]. Эпидемиологическая обстановка по КЭ на территории Западной и Восточной Сибири сохраняется напряженной с высокими показателями заболеваемости, превышающими во много раз среднефедеральные. Данное обстоятельство можно объяснить, с одной стороны, улучшением диагностики этой инфекции, повышением уровня информированности врачей и больных в

отношении КЭ, а с другой — увеличением контакта населения с лесом, сокращением обработки лесных массивов акарицидами, расширением территории личных хозяйств [5].

Показано, что заболеваемость в одном и том же регионе имеет циклический характер, когда в определенные временные периоды она бывает то высокой, то более низкой [6, 22]. Каждый цикл проявляется пиком (1—2 года), затем периодом спада (1—5 лет) и стабилизацией процесса в течение 6—7 лет [7]. Цикличность эпидемического процесса отмечена не только во времени и по территории, но и среди клинических форм. Так, для лихорадочной формы КЭ характерна периодичность в 4 года с устойчивым ее ростом. Причина такого колебания заболеваемости не совсем ясна. Вероятно, это одна из особенностей природно-очаговых клещевых инфекций.

Специфическим признаком КЭ является выраженная контрастность уровня инфекции по отдельным административным территориям, когда районы с очень

высокими показателями чередуются с районами с единичными случаями инфекции, что можно объяснить большей заселенностью и благоприятными климатическими условиями для обитания клещей в местах с высокой заболеваемостью КЭ [10]. Выявлена корреляция между возрастанием уровня заболеваемости КЭ и потеплением климата (повышением среднегодовой температуры воздуха), а также динамикой уровня зараженности клещей *Ixodes persulcatus* [23]. Доказана зависимость частоты КЭ от количества клещей и длительности эпидемического сезона [5]. Обнаруженная парадоксальная статистически значимая отрицательная зависимость показателей заболеваемости КЭ с вирусофорностью клещей объясняется отрицательной корреляцией последнего показателя с численностью клещей и длительностью эпидемического сезона. Подтверждено положение о вирусофорности клещей как обособленном эпидемическом факторе [6]. Выявлено, что высокие показатели вирусофорности зафиксированы в первые недели мая, что, очевидно, связано как с повышенной биологической активностью клещей в этот период, так и тесным контактом людей с природой в связи с активной хозяйственной деятельностью (начало дачного сезона, сбор дикоросов и т.д.). Второй подъем вирусофорности зафиксирован в августе, что, скорее всего, связано со свежим поступлением вируса в природу (за счет личинок, нимф, недавно перелинявших самок), однако это требует дальнейшего исследования [9].

Повсеместно возрос удельный вес клещевых инфекций среди городского населения, что обусловлено изменившимися социально-бытовыми и экономическими условиями. В то же время в некоторых регионах России сельские жители имеют низкие титры антител или вообще не имеют антител к вирусу КЭ [14].

Следует напомнить, что кроме трансмиссивного пути передачи возбудителя КЭ существует алиментарный (после употребления некипяченого козьего или коровьего молока). На некоторых территориях РФ отмечается возникновение семейно-групповых очагов заболевания КЭ, что, скорее всего, связано с алиментарным способом заражения [25]. Отсутствие настороженности врачей в этом плане в эпидемический сезон может приводить к ошибочной диагностике и несвоевременному началу этиотропной терапии КЭ.

В последние годы в раздел «клинические проявления заболевания» введено понятие «лихорадочная

форма КЭ» вместо употреблявшегося ранее «стертая форма». Такое нововведение, на наш взгляд, не может считаться оправданным. Поводом для возражения могут служить как клинические, так и экспериментальные данные. В частности, в очагах КЭ у больных после лихорадочной формы иногда развивается хроническое течение заболевания в виде нарастающих периферических парезов. В острый же период, кроме лихорадки, у заболевших отмечаются астенический синдром и рассеянная неврологическая симптоматика. Более того, лихорадочная форма наблюдалась и при экспериментальном КЭ у белых мышей и обезьян. Н.И. Команденко под руководством профессоров В.И. Ильенко и А.Г. Панова в 1972 г. впервые в мире создал и изучил экспериментальную модель хронического (прогредиентного) КЭ на обезьянах [12]. В острый период, кроме гипертермии, у животных отмечались вялость и адинамия. При нейрогистологическом исследовании головного и спинного мозга этих животных выявлялись воспалительно-дегенеративные изменения, но в количественном плане их было меньше, чем при наличии параличей. У отдельных обезьян после стертой формы КЭ развивалось хроническое течение заболевания [12]. Из изложенного следует, что необходимо реабилитировать термин «стертая форма КЭ».

В одних и тех же очагах КЭ встречаются разные клинические формы болезни, однако причина этого явления до сих пор не нашла должного объяснения. Не совсем понятен и патоморфоз рассматриваемого заболевания. Так, в последние десятилетия практически во всех очагах регистрируются преимущественно менингеальные и лихорадочные формы КЭ, а встречавшиеся ранее более тяжелые (полиомиелитическая, полиоэнцефаломиелитическая, энцефалитическая) стали наблюдаться в единичных случаях. Данная тенденция смягчения клинической картины болезни может быть связана с эволюцией природно-очаговой инфекции.

На фоне роста заболеваемости КЭ в России в последние годы наблюдается увеличение числа серонегативных случаев заболеваний, которые не поддаются лабораторной диагностике с помощью стандартных реакций (ИФА, РТГА). Исследования, проведенные лабораторией иммунологии энцефалитов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН в различных природных очагах КЭ,

показали, что одной из причин серонегативности у больных является инфицирование своеобразными антигеннодефектными вариантами штаммов возбудителя [3]. Дальнейшее изучение сущности явления антигенной дефектности (высокая инфекционная активность возбудителя при слабой способности вызывать иммунный ответ) подобных штаммов является актуальнейшей проблемой.

Вместе с тем в некоторых регионах у аборигенов в крови определялись специфические антитела, однако случаев заболевания КЭ не зарегистрировано. Вполне можно допустить, что этот феномен лежит в основе естественного проэпидемичивания населения в очагах КЭ. В то же время выделенные в этих регионах штаммы вируса оказались патогенными для обезьян: введенные интрацеребрально эти штаммы нередко вызывали у животных КЭ с тяжелым течением и их гибель. Попытки использовать этот вирус для создания живой вакцины к успеху не привели. Даже полученные в лаборатории профессора В.И. Ильенко «апатогенные» штаммы вызывали у обезьян слабо выраженные воспалительно-дегенеративные изменения в головном мозге. А ведь хорошо известно, что вирулентность вируса КЭ при интрацеребральном заражении обезьян прямо пропорциональна вирулентности его для людей [18].

В последние годы существенно расширен арсенал лабораторных методов диагностики КЭ, что позволило выявить ряд новых данных. В частности, методом иммуноферментного анализа установлено, что в крови переболевших длительное время определяется антиген вируса КЭ. Иногда это рассматривается как признак хронического течения болезни, что, на наш взгляд, вряд ли оправдано. Можно с большой долей уверенности сказать, что антиген в крови переболевших сохранялся и ранее, однако он не выявлялся при использовании прежних методов исследования. С нашей точки зрения, циркулирующие в крови антигены могут лишь способствовать повышению иммунной защиты организма. Важное практическое значение имеет учет и наблюдение за лицами с бессимптомной антигемией вируса КЭ, что позволит в дальнейшем правильно оценить эпидемиологическую обстановку, а также происхождение иммунных изменений у лиц, длительно проживающих в природном очаге [7, 20]. Однако это всего лишь гипотеза, требующая дальнейшего научного подтверждения.

Что касается хронического (прогредиентного) течения КЭ, то, еще по мнению А.Г. Панова (1956), к этим формам следует относить лишь частные случаи энцефалита, когда после острого периода патологический процесс распространяется на новые нервные структуры и проявляется генерализацией парезов и параличей [17]. Нельзя ставить знака равенства между прогредиентностью и переживанием вируса. Тлеющая инфекция может быть лишь одним из возможных патогенетических механизмов прогрессирования симптомов. Динамика течения болезни после острого периода, по всей вероятности, связана с фазами дегенеративного и заместительного процесса, с формированием глиозного рубца с захватом функционально сохраненных элементов, с нарушением циркуляции спинномозговой жидкости в связи со слипчивым и кистозным арахноидитом, а также со склерозированием оболочек. В некоторых случаях ложное впечатление прогредиентности может создаться в связи с выявлением симптомов, замаскированных в остром периоде массивными параличами. К прогредиентным формам энцефалита в собственном смысле слова следует относить лишь заболевания, протекающие с признаками хронического инфекционного процесса. Сказанное в полной мере относится к синдрому кожевниковской эпилепсии и некоторым экстрапирамидным гиперкинезам [12].

Еще в 1977 г. профессорами В.И. Ильенко, Н.И. Команденко и А.Г. Пановым были уточнены данные по этиологии и патогенезу прогредиентных форм на основе экспериментальной модели КЭ у обезьян. В основе прогредиентности инфекционного процесса лежит длительное персистирование вируса в мозге, а не только в крови. В хронической фазе болезни из мозга животных вирус выделялся даже через 18 мес. Наличие вируснейтрализующих антител в крови и спинномозговой жидкости не всегда предупреждает прогредиентное течение КЭ. Нейроморфологические изменения в нервной системе обезьян в хронической фазе болезни проявлялись наличием разных воспалительных и дистрофических изменений во всех отделах головного и спинного мозга, причем по локализации они были шире, чем отделы мозга, из которых выделялся вирус [18].

В ряде случаев прогрессирование мышечных атрофий через многие годы после перенесенного острого КЭ, вероятнее всего, можно связывать с патологи-

ей спинного мозга вследствие дегенеративно-дистрофических изменений межпозвонковых дисков, приводящих к компрессии корешков и нарушению спинального кровообращения, что не имеет никакого отношения к затяжному активному инфекционному процессу.

В последнее время во многих работах по проблеме КЭ сделан акцент на современные представления патогенеза данной инфекции. Например, обосновано активное участие апоптоза в патогенезе острого периода КЭ [2]. Установлено, что патогенетически значимые свойства вируса КЭ связаны с его способностью воздействовать на лимфоидные органы и модулировать иммунный ответ хозяина, что приводит к развитию вторичного иммунодефицита, проявляющегося дисбалансом иммунологических функций [11]. У человека репликация вируса в периферических лимфоидных органах не сопровождается значительной альтеративной реакцией, при этом в клетках с макрофагальными функциями обнаруживаются зрелые вирионы. Степень повреждения лимфоидных органов следует рассматривать в качестве важного критерия прогноза течения КЭ. При этом оценка морфогенеза КЭ возможна лишь на основе комплексной индикации всех элементов вирусной частицы в мозге и лимфоидных органах с детальным изучением динамики появления в них вирусного антигена, вирусной РНК и зрелых вирионов. Исходя из этого, следует изменить подходы к принципам лечения КЭ, вводя в схему лечения препараты, воздействующие на различные элементы вирусной частицы (РНК, антигены, зрелый вирион) [13].

Кроме того, было показано, что у лиц, перенесших КЭ, в резидуальном периоде формируется стойкий иммунный ответ. Сохранение высоких титров антител класса IgM рассматривается как прогностически неблагоприятный признак, указывающий на персистенцию вируса КЭ в организме, при этом существует вероятность развития хронического прогрессивного течения заболевания [19]. Однако эти и другие утверждения нуждаются в дополнительном тщательном изучении и уточнении.

Комплексная оценка механизмов межклеточной кооперации иммунокомпетентных клеток крови при хронической персистенции вируса КЭ показала, что угнетение Т-клеточного звена иммунной системы, дисбаланс продукции и экспрессии рецепторов цитокинов с про- и противовоспалительной функциями

моноклеарами крови могут явиться звеньями иммунопатогенеза длительной персистенции вируса КЭ, способствующих развитию хронических форм инфекции [21].

Эффект от применения различных методов лечения КЭ в остром периоде инфекции не всегда с достаточной степенью вероятности заранее предопределен. Выявление круга лиц, у которых лечебное применение этиотропных средств может привести к переходу инфекционного процесса в хронические персистирующие варианты в связи с особенностями реагирования их иммунной системы на вирус КЭ, а также на иммуномодулирующие препараты, является очень важным для практики вопросом [24].

Поскольку клинические варианты течения заболевания в резидуальном периоде зависят не только от вирулентных свойств штаммов вируса КЭ, но и от состояния макроорганизма, то акцент в системе реабилитации должен быть сделан на укрепление адаптационных биологических и эмоционально-личностных характеристик организма лиц, перенесших КЭ [16]. Для успешного решения многогранной проблемы КЭ единственно верным путем является преемственность между отдельными медицинскими службами. Так, профилактика КЭ должна осуществляться преимущественно эпидемиологами и вирусологами, лечение острого периода КЭ — инфекционистами с привлечением узких специалистов, реабилитация переболевших — неврологами, психотерапевтами и психологами [16].

Значительное внимание в настоящее время уделяется клещевым микст-инфекциям (КЭ и иксодовые клещевые боррелиозы, и (или) эрлихиозы), которые встречаются практически во всех очагах КЭ. Получены первые фрагментарные результаты по методам их диагностики, особенностям иммунных реакций, клиническим проявлениям и методам лечения. Следует считать недостаточной диагностику клещевых инфекций только на основании клинических проявлений, так как первичные симптомы могут перекрывать друг друга и маскировать наличие смешанной инфекции. В каждом случае инфекционного заболевания, возникающего вслед за присасыванием клеща, следует предполагать возможность наличия любой клещевой инфекции. Только при этом условии возможно применение правильного курса лечения с соблюдением заповеди «Jасере поп

посеге» — «Лечи, но не навреди» [1]. Однако остается еще много нерешенных вопросов, главным из которых является определение достоверных критериев как диагностики, так и выздоровления при новых трансмиссивных заболеваниях.

Одним из сложных вопросов рассматриваемой проблемы является профилактика КЭ. Каждый из применявшихся методов наряду с достоинствами имеет и недостатки. Так, например, наиболее эффективным методом является истребление клещей с помощью дуста ДДТ. Однако указанный препарат оказывает ряд нежелательных эффектов, из-за чего он запрещен к применению. В свете этого возникает необходимость создания нового препарата, избирательно поражающего только иксодовых клещей, для обработки им прилегающих к населенным пунктам эпидемических очагов.

Высокий коэффициент эпидемиологической активности вакцинации доказан на примере Свердловской области. Вакцинация населения в этом регионе позволила изменить клиническую структуру болезни в сторону увеличения легких лихорадочных форм КЭ и уменьшения тяжелых очаговых [4].

Помимо самой вакцинации, стоят и иные задачи, которые необходимо решать, среди них — оказание регулярной организационно-методической помощи медицинскому персоналу лечебно-профилактических учреждений, а также проведение постоянной санитарно-просветительской и консультативной работы по вопросам вакцино- и иммунопрофилактики клещевых инфекций.

Таков далеко не полный перечень вопросов, требующих дальнейшего изучения и обобщения.

Литература

1. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В., Семенов А.В. Смешанные инфекции в клещах-переносчиках рода *Ixodes* — правило, а не исключение // Клинические перспективы в инфектологии. Всерос. науч. конф., посвящ. 125-летию со дня рождения профессора Н.К. Розенберга и 105-летию кафедры инфекц. болезней Воен.-мед. академии: Тез. докл. СПб., 2001. С. 8—9.
2. Борисов В.А., Малов И.В., Аитов К.А. Апоптоз у больных с различными формами клещевого энцефалита // Клинические перспективы в инфектологии. Всерос. науч. конф., посвящ. 125-летию со дня рождения профессора Н.К. Розенберга и 105-летию кафедры инфекц. болезней Воен.-мед. академии: Тез. докл. СПб., 2001. С. 37—38.
3. Бочкова Н.Г., Левина Л.С. Новое в диагностике клещевого энцефалита // Междунар. науч. конф. «Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами»: Тез. докл. 24—26 сент. 1996 г. Иркутск, 1996. С. 26—27.
4. Волкова Л.И. Клещевой энцефалит на Среднем Урале (современные аспекты эпидемиологии и клиники) // Нейроиммунология. Исследования. Клиника. Диагностика. Лечение: Материалы конф. СПб., 19—22 мая 2005 г. С. 7.
5. Гусева Г.Д., Помогаева А.П., Жукова Н.Г. и др. Эпидемиологические аспекты клещевого энцефалита в Томской области // Нейроиммунология. Исследования. Клиника. Диагностика. Лечение: Материалы конф. СПб., 19—22 мая 2005 г. С. 8—9.
6. Жукова Н.Г. Клещевые нейроинфекции в Томской области: Дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2003. 417 с.
7. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплека Л.Е. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение). Томск: СТГ, 2002. 256 с.
8. Злобин В.И., Горин О.З. Клещевой энцефалит. Новосибирск: Наука, 2003. 150 с.
9. Иванова А.В., Козлова И.В., Лисак О.В., Горин О.З. Динамика показателей инфицированности питавшихся на людях иксодовых клещей вирусом клещевого энцефалита в 1995—1996 гг. // Междунар. науч. конф. «Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами»: Тез. докл. 24—26 сент. 1996 г. Иркутск, 1996. С. 27—28.
10. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит: Руководство для врачей. Новосибирск, 2001. 360 с.
11. Кветкова Э.А., Конев В.П. Иммунопатогенез инфекционного и вакцинального процесса при клещевом энцефалите // Междунар. науч. конф. «Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами»: Тез. докл. 24—26 сент. 1996 г. Иркутск, 1996. С. 146—147.
12. Команденко Н.И. Прогрессирующие формы клещевого энцефалита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1974. 40 с.
13. Конев В.П., Кветкова Э.А. Морфогенез и патоморфоз клещевого энцефалита // Междунар. науч. конф. «Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами»: Тез. докл. 24—26 сент. 1996 г. Иркутск, 1996. С. 103—104.
14. Лашкевич В.А. Клещевой энцефалит — актуальные проблемы // Междунар. науч. конф. «Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами»: Тез. докл. 24—26 сент. 1996 г. Иркутск, 1996. С. 6.
15. Онищенко Г.Г. Заболеваемость клещевым энцефалитом в РФ // Материалы расширен. пленума проблем. комиссии «Клещевой энцефалит и другие вирусные энцефалиты» РАМН, 9—10 дек. 2003 г. М., 2003. С. 5—6.
16. Осетров А.С., Осинцева Т.С. К оптимизации системы реабилитации при последствиях клещевого энцефалита // Нейроиммунология. Исследования. Клиника. Диагностика. Лечение: Материалы конф. СПб., 19—22 мая 2005. С. 14—15.
17. Панов А.Г. Клещевой энцефалит. Л., 1956. 283 с.
18. Панов А.Г., Ильенко В.И., Команденко Н.И. Некоторые патогенетические механизмы прогрессирующих форм клещевого энцефалита // Журн. невропатологии и пси-

- хиатрии. 1977. № 2. С. 161—166.
19. Прянишникова Г.А. Клинико-иммунологическая характеристика исходов непаралитических форм клещевого энцефалита в Хабаровском крае // *Нейроиммунология. Исследования. Клиника. Диагностика. Лечение: Материалы конф.* СПб., 19—22 мая 2005. С. 16—17.
 20. Ратникова Л.И., Тер-Багдасарян Л.В., Миронов И.Л. Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита // *Эпидемиология и инфекц. болезни.* 2002. № 5. С. 41—46.
 21. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Зима А.П. и др. Механизмы межклеточной кооперации иммунокомпетентных клеток крови при хронической персистенции вируса клещевого энцефалита // *Нейроиммунология. Исследования. Клиника. Диагностика. Лечение: Материалы конф.* 19—22 мая 2005. СПб., 2005. С. 17.
 22. Самойлова Т.И., Веденьков А.Л., Корзан А.И. и др. Эпид-ситуация по клещевому энцефалиту в Беларуси после Чернобыльской аварии // *Междунар. науч. конф. «Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами»:* Тез. докл. 24—26 сент. 1996 г. Иркутск, 1996. С. 13—14.
 23. Хазова Т.Г., Ястребов В.К., Лашкевич В.А. Эпидемиология облигатно-трансмиссивных природно-очаговых инфекций в Красноярском крае // *Междунар. науч. конф. «Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами»:* Тез. докл. 24—26 сент. 1996 г. Иркутск, 1996. С. 6.
 24. Черницына Л.О., Коненков В.И., Прокофьев В.Ф. Клиническая иммуногенетика клещевого энцефалита: взгляд с позиции невролога-клинициста на современное состояние проблемы эффективности терапии клещевых нейроинфекций // *Нейроиммунология. Исследования. Клиника. Диагностика. Лечение: Материалы конф.* 19—22 мая 2005. СПб., 2005. С. 19—20.
 25. Шафикова Э.Р. Молочные вспышки клещевого энцефалита в Ленинградской области // *Нейроиммунология. Исследования. Клиника. Диагностика. Лечение: Материалы конф.* 19—22 мая 2005. СПб., 2005. С. 20—21.
 26. Шубин Н.В. Клещевой энцефалит. Биология вируса, клеща, клиника, лечение и профилактика. 2-е. изд. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1974. 144 с.

Поступила в редакцию 06.01.2006 г.