

Д.А. Этенко^{1*}, О.Г. Гамов², А.В. Субботин¹, В.А. Семёнов¹

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», ¹ кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ² кафедра эпидемиологии

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСНОЗОЛОГИЧЕСКОЙ КОМОРБИДНОСТИ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ (КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ, БОРРЕЛИОЗ)

Резюме

В статье представлены данные клинических наблюдений СКЭБИ и моноинфекций КЭ и боррелиоза. Проведён сравнительный анализ тяжести поражения нервной системы у больных со смешанной инфекцией и обоих вариантах моноинфекций.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, клещевой боррелиоз, смешанная клещевая энцефалит-боррелиозная инфекция, коморбидность.

Abstract

In article the results of clinical observations of mixed tick-borne encephalitis-Borrelia infection and mono infections of tick-borne encephalitis and borreliosis are described. The results of the comparative analysis of the severity of nervous system affection in patients with mixed infection and both variants of mono-infections are presented.

Key words: tick-borne encephalitis, tick-borne borreliosis, mixed tick-borne encephalitis-Borrelia infection, comorbidity.

СКЭБИ — смешанная клещевая энцефалит-боррелиозная инфекция, КЭ — клещевой энцефалит, КБ — клещевой боррелиоз, ИФА — иммуноферментный анализ, ЦСН — центральная нервная система, ПНС — периферическая нервная система, ЧН — черепные нервы.

В результате современных крупномасштабных эпидемиологических исследований установлено, что до трети всех регистрирующихся заболеваний населения (как острых, так и хронических) протекает как сочетанная (коморбидная) патология [2]. На основании накопленных данных установлено, что коморбидность характеризуется как неоднородное, распространённое явление, которое увеличивает тяжесть состояния и ухудшает прогноз больных. Неоднородность коморбидности обусловлена широким спектром вызывающих её причин [4].

По современным данным, очаги клещевых инфекций в большинстве случаев являются сочетанными. Общность резервуара возбудителей и результаты исследований последних лет показали возможность развития от укуса клеща смешанной инфекции практически у каждого пострадавшего [1, 5, 9]. Наибольшее социальное и экономическое значение имеет СКЭБИ, что объясняется широкой распространённостью возбудителей, нередко тяжёлым течением, трудностями своевременной диагностики и лечения.

Кемеровская область является активным природным очагом трансмиссивных заболеваний, в частности инфекций, передаваемых при укусе клеща, с ежегодной высокой заболеваемостью. Наибольшую социальную и экономическую значимость представляет КЭ, что обусловлено его широкой распространённостью и тяжестью клинических проявлений [5, 8]. Заболеваемость КЭ в Кемеровской области, по данным управления Роспотребнадзора, колеблется от 5,7 до 7,1 случаев на 100 тыс. населения при среднем показателе по России 1,8–2,6 [6].

Широкое распространение имеет также КБ, заболеваемость которым в Российской Федерации составляет 5,0–7,0 на 100 тыс. населения. В Кемеровской области заболеваемость КБ в разные годы выше средних показателей по стране: 6,0–9,9 на 100 тыс. населения (табл. 1).

К настоящему времени накоплен ряд наблюдений, свидетельствующих о наличии особенностей взаимодействия возбудителей КЭ и КБ при смешанной инфекции [3, 7, 10–12]. В тоже время единого пред-

*Контакты. E-mail: neurokemsma@yandex.ru. Телефон: (3842) 39-64-30

ставления о возможном взаимном влиянии возбудителей нет. Разноречивость имеющихся сведений об особенностях клинических проявлений КЭ и КБ при одновременном инфицировании затрудняет диагностику и, как следствие, лечение смешанной инфекции.

Не вызывает сомнения факт возможности развития при СКЭБИ любого из симптомов моноинфекций КЭ и КБ [10, 12]. При этом вероятность их сочетания, частота развития, продолжительность и тяжесть остаётся дискуссионной. В этом свете представляется актуальным обсудить клинические аспекты коморбидности КЭ и КБ при смешанной инфекции, дать оценку значимости каждой инфекции в патологическом процессе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён анализ 495 случаев инфекционных заболеваний в Кемеровской области, развившихся после укуса клеща. Среди них мужчин 64,3%, женщин — 35,7%, средний возраст заболевших составил $46,3 \pm 1,5$ года. Случаев КЭ — 193, КБ — 160, СКЭБИ — 142.

Этиологическая принадлежность заболеваний верифицирована методом ИФА. Специфические иммуноглобулины классов М и G (IgM, IgG) к возбудителю КБ (*B. burgdorferi*) выявляли в парных пробах крови с использованием коммерческих диагностических наборов «Боррелиоз-ИФА-IgM» и «Боррелиоз-ИФА-IgG» (ООО «Омникс», г. Санкт-Петербург). Специфические IgM, IgG к вирусу КЭ определяли в парных пробах крови и цереброспинальной жидкости с применением тест-систем производства «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с расчётом коэффициента позитивности.

Сравнению подверглись клинические проявления КЭ и КБ при моноинфекционном заболевании и при смешанной инфекции. В том числе сопоставлялись частота и выраженность проявлений очагового поражения ЦНС, характерного для КЭ, у пациентов с моноинфекцией КЭ и СКЭБИ. Для этого из 193 случаев КЭ выделены 80 больных (41,5%) очаговой формой заболевания. Клинические проявления очагового поражения нервной системы, характерные для КЭ, наблюдались и в группе пациентов СКЭБИ (47 пациентов, 33,1%). Дальнейшее сравнение симптомов КЭ при моно- и смешанном инфицировании проводилось между этими группами. Сравнению также подверглись клинические проявления, характерные для КБ (при моноинфекции КБ и при СКЭБИ).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета анализа Microsoft Excel и программы Statistica 6.0. Использовались методы описательной статистики. Для проверки статистической значимости выявленных различий использовались критерии Манна–Уитни (U), χ^2 , угловое преобразование Фишера ($\phi_{\text{эмп}}$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено (табл. 2), что в обеих группах (и при моноинфекции КЭ, и при СКЭБИ) в структуре очагового поражения ЦНС преобладает энцефалитическая форма заболевания (78,8 и 63,8% соответственно, $p < 0,05$). Частота возникновения энцефало-полиомиелитической формы при СКЭБИ (34,0%) почти в 2 раза выше, чем при КЭ (17,5%, $p < 0,05$). Полиомиелитическая форма заболевания наблюдалась практически с одинаковой частотой как при КЭ (3,7%), так и при СКЭБИ (2,2%).

Таблица 1. Показатели заболеваемости клещевыми инфекционными заболеваниями (КЭ, КБ)

Заболеваемость на 100 тыс. населения		2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Российская Федерация	КЭ	2,0	2,6	2,2	2,5	1,9
	КБ	5,4	6,8	5,0	7,0	5,6
Кемеровская область	КЭ	5,5	7,1	6,6	6,6	5,7
	КБ	6,0	6,5	7,2	9,9	7,7

Таблица 2. Структура больных с очаговым поражением ЦНС ($M \pm m$)

Очаговая форма	Клещевой энцефалит		СКЭБИ	
	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%
Энцефалитическая форма	63	$78,8 \pm 4,57^*$	30	$63,8 \pm 7,0^*$
Полиомиелитическая форма	3	$3,7 \pm 2,14$	1	$2,2 \pm 2,1$
Энцефало-полиомиелитическая форма	14	$17,5 \pm 4,23^*$	16	$34,0 \pm 6,9^*$
Итого	80	100	47	100

* — $p < 0,05$

Результаты сравнительного анализа клинических проявлений очагового поражения ЦНС при моноинфекции КЭ и СКЭБИ представлены в табл. 3.

Симптомы поражения ЦНС при КЭ проявлялись несколько раньше (на $6,4 \pm 0,65$ сут), чем при СКЭБИ (на $8,25 \pm 0,96$ сут). Нарушение сознания как проявление тяжести общемозговой симптоматики при СКЭБИ наблюдалось в 34% случаев, при моноинфекции КЭ — в 31,3%, при этом средняя продолжительность периода угнетения сознания при моноинфекции КЭ была больше ($7,4 \pm 1,47$ сут), чем при СКЭБИ ($4,0 \pm 0,93$ сут). Нарушение витальных функций в виде расстройств дыхания, требующих искусственной вентиляции лёгких, при КЭ встречалось с большей частотой — 15,0% и продолжительностью $11,5 \pm 2,74$ сут против 10,6% с продолжительностью $6,8 \pm 3,87$ сут при СКЭБИ.

В группе СКЭБИ судорожный синдром развивался у 21,3%, при КЭ — у 15,0% больных. Следует отметить, что при СКЭБИ в большинстве случаев это были однократные генерализованные тонико-

клонические приступы, при КЭ часто наблюдались неоднократные генерализованные приступы.

Среди клинических проявлений очагового поражения ЦНС в обеих группах чаще наблюдались двигательные расстройства в виде парезов мышц конечностей, шеи (при КЭ — 63,8%, при СКЭБИ — 80,6%).

Клинические признаки поражения ствола головного мозга в виде бульбарного синдрома и глазодвигательных нарушений в обеих группах встречались практически с одинаковой частотой (27,5% при КЭ и 23,4% — при СКЭБИ). Частота развития бульбарного синдрома была больше в группе КЭ (17,5%), чем при СКЭБИ (12,8%). Глазодвигательные нарушения в обеих группах развивались с одинаковой частотой (10%). Мозжечковый атаксический синдром с большей частотой отмечался при КЭ (36,3%), чем при СКЭБИ (27,7%). Тяжёлые атаксические расстройства наблюдались только в группе КЭ (8,8 $\pm$ 3,17%, $p < 0,01$). Гиперкинетический синдром (тремор конечностей, головы, оромандибулярные гиперкинезы) с большей частотой наблюдались

Таблица 3. Клинические проявления поражения ЦНС при КЭ и СКЭБИ ($M \pm m$)

Клинические проявления		КЭ (n = 80)		СКЭБИ (n = 47)	
		Кол-во больных	%	Кол-во больных	%
Появление симптомов поражения ЦНС (сутки заболевания)		$6,4 \pm 0,65$		$8,25 \pm 0,96$	
Нарушение сознания		25	$31,3 \pm 5,2$	16	$34,0 \pm 6,9$
Продолжительность нарушения сознания (сут)		$7,4 \pm 1,47$		$4,0 \pm 0,93$	
Нарушения дыхания		12	$15,0 \pm 3,99$	5	$10,6 \pm 4,49$
Продолжительность искусственной вентиляции лёгких (сут)		$11,5 \pm 2,74$		$6,8 \pm 3,87$	
Судорожный синдром		12	$15,0 \pm 3,99$	10	$21,3 \pm 5,97$
Парезы мышц конечностей, шеи		51	$63,8 \pm 5,37^*$	38	$80,6 \pm 5,77^*$
Поражение ствола головного мозга	Бульбарный синдром	14	$17,5 \pm 4,25$	6	$12,8 \pm 4,87$
	Глазодвигательные нарушения	8	$10,0 \pm 3,35$	5	$10,6 \pm 4,49$
	Всего	22	$27,5 \pm 4,99$	11	$23,4 \pm 6,18$
Атаксический синдром	Лёгкая степень	22	$27,5 \pm 4,99$	13	$27,7 \pm 6,53$
	Тяжёлая степень	7	$8,8 \pm 3,17^*$	0	0*
	Всего	29	$36,3 \pm 5,40$	13	$27,7 \pm 6,53$
Гиперкинетический синдром		11	$13,8 \pm 3,86$	5	$10,6 \pm 4,49$
Нарушение функции тазовых органов		3	$3,8 \pm 2,14$	4	$8,5 \pm 4,07$
Остаточный неврологический дефицит		38	$47,5 \pm 5,58^*$	34	$72,3 \pm 6,53^*$
Летальный исход		7	$8,8 \pm 3,17^*$	0	0*

* — значимое различие при сравнении ($p < 0,05$)

Таблица 4. Частота признаков КБ при моноинфекции и при СКЭБИ ($M \pm m$)

Показатель	КБ (n = 160)		СКЭБИ (n = 142)	
	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%
Наличие эритемы	84	$52,5 \pm 3,95^*$	32	$22,5 \pm 3,50^*$
Поражение ПНС (в том числе ЧН)	9	$5,6 \pm 1,82^*$	28	$19,7 \pm 3,34^*$
Поражение сердца	0	0*	2	$1,4 \pm 0,99^*$
Остаточный неврологический дефицит	4	$2,5 \pm 1,23$	7	$4,9 \pm 1,81$

* — значимое различие при сравнении ($p < 0,05$)

Вакцинопрофилактика КЭ

На сегодняшний день важнейшим профилактическим мероприятием КЭ является вакцинация групп риска, прежде всего вновь прибывших в зону природного очага, лиц пенсионного возраста и детей старше 5 лет, а также лиц, постоянно проживающих в районах, эндемичных по КЭ. Для профилактики КЭ используются вакцины; в настоящее время в России зарегистрированы 2 отечественных препарата:

- Энцевир — вакцина КЭ культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная жидкая для в/м введения (ФГУП «НПО «Микроген МЗ РФ»);
- культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая вакцина для детей и взрослых (ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН»).

Кроме того, в России зарегистрированы 3 зарубежные вакцины:

- Вакцина КЭ очищенная концентрированная инактивированная жидкая ФСМЕ-ИММУН Инжект фирмы «Бакстер АГ» (Австрия).
- Вакцина КЭ очищенная концентрированная инактивированная жидкая ЭНЦЕПУР-взрослый фирмы «Кайрон Беринг» (Германия).
- Вакцина КЭ очищенная концентрированная инактивированная жидкая ЭНЦЕПУР-детский фирмы «Кайрон Беринг» (Германия).

Первичный курс профилактической иммунизации вакциной Энцевир проводят по следующим схемам:

1 схема:

- 1-я прививка — 0,5 мл в выбранный день.
- 2-я прививка — 0,5 мл через 1–2 мес.
- 3-я прививка — 0,5 мл через 12 мес.

2 схема:

- 1-я прививка — 0,5 мл в выбранный день.
- 2-я прививка — 0,5 мл через 5–7 мес.
- 3-я прививка — 0,5 мл через 12 мес.

Последующие отдалённые ревакцинации проводят каждые 3 года однократно. Вакцину вводят в/м в дельтовидную мышцу плеча.

Отечественную концентрированную сухую вакцину вводят по 0,5 мл двукратно с интервалом 5–7 мес. осенью и зимой. Вторую инъекцию делают не позднее, чем за 2 нед. до начала эпидемического сезона. Первая ревакцинация — однократно через год весной, последующие — однократно каждые 3 года. Вводят п/к в подлопаточную область или в/м в дельтовидную мышцу.

Плановые прививки ФСМЕ-ИММУН Инжект проводятся у детей и взрослых в сроки 0–1–3 и 9–12 мес. путём введения 0,5 мл вакцины в/м. Ревакцинацию проводят через 3 года после курса вакцинации.

Энцекур-взрослый используют с 12 лет по схеме 0–28-й день с ревакцинацией через 1 год и далее через 3–5 лет, а также по экстренной схеме в сроки 0–7–21-й день с ревакцинацией через 12–18 мес. и далее через 3–5 лет.

Энцекур-детский вводят детям с 1 года до 11 лет по схеме 0–1–3 мес. с ревакцинацией через 9–12 мес. или по той же экстренной схеме, что и Энцевир-взрослый.

при КЭ (13,8%), чем при СКЭБИ (10,6%). Нарушения функции тазовых органов чаще встречались в группе СКЭБИ (8,5%), чем при КЭ (3,8%). Остаточный неврологический дефицит, обусловленный поражением ЦНС (парезы конечностей, бульбарный синдром, атаксический синдром) наблюдался у 47,5% пациентов после КЭ. Среди пациентов, перенёвших СКЭБИ, 72,3% ($p < 0,01$).

Летальность в группе КЭ составила 8,8% (7 случаев). В группе СКЭБИ летальных исходов не наблюдалось ($p < 0,01$).

Анализируя представленные в табл. 3 данные, следует отметить, что при имеющемся разнообразии наблюдаемых симптомов и степени их выраженности прослеживается тенденция более тяжёлого течения моноинфекции КЭ (в виде статистически значимого преобладания тяжёлого атаксического

синдрома и развития летальных исходов). При этом при СКЭБИ чаще наблюдались симптомы остаточного неврологического дефицита, главным образом за счёт парезов мышц конечностей и шеи ($p < 0,01$).

При сопоставлении клинических проявлений КБ и СКЭБИ установлено, что эритема как часто наблюдаемый симптом боррелиозной инфекции при КБ наблюдалась в 52,5% случаев, что почти в 2,5 раза чаще, чем при СКЭБИ — 22,5% (табл. 4).

Поражения ПНС чаще встречались при СКЭБИ (19,7%, $p < 0,01$) и в большинстве случаев (10,6%) были представлены невропатией ЧН: лицевого нерва — 15 случаев (у 5 больных — двустороннее), у 1 пациента — в сочетании с невропатией тройничного нерва. Наблюдались поли- и мононевропатии конечностей (7 случаев), полирадикулоневропатии (6 случаев).

В группе КБ поражение ЧН наблюдалось в 5 случаях (3,1%) и было представлено односторонним поражением лицевого нерва (3 случая), кохлеарным невритом (1 случай) и односторонней невропатией тройничного нерва (1 больной). Мононевропатии конечностей наблюдались в 4 случаях.

Соматические проявления боррелиозной инфекции наблюдались только в группе СКЭБИ (2 случая миокардита — 4,4%).

Остаточный неврологический дефицит, обусловленный боррелиозным поражением ПНС, при СКЭБИ отмечался в 4,9% случаев и был представлен преимущественно периферическим парезом мимической мускулатуры, что почти в 2 раза превышает этот показатель для моноинфекции КБ — 2,5%.

Выводы

При анализе клинических проявлений установлено, что заболевание СКЭБИ не имеет специфических признаков и клиническая картина поражения нервной системы складывается из синдромов, обусловленных КЭ и КБ. Вместе с тем, статистически значимые различия частоты и тяжести симптомов поражения ЦНС и ПНС при коморбидном течении увеличивают тяжесть состояния и ухудшают прогноз заболевания. Для СКЭБИ характерна большая частота развития энцефало-полиомиелитической формы, чем для КЭ, но меньшая частота энцефалитической формы ($p < 0,05$). Поражение двигательной сферы в виде парезов конечностей при СКЭБИ развиваются чаще, чем при очаговой форме моноинфекции КЭ ($p < 0,05$). Для СКЭБИ более характерно поражение ПНС, включая невропатию лицевого нерва ($p < 0,04$) и поражение сердца ($p < 0,05$), чем для моноинфекции КБ. При СКЭБИ в большем числе случаев наблюдается остаточный неврологический дефицит, связанный с поражением ЦНС ($p < 0,04$). В то же время при СКЭБИ летальных исходов не наблюдалось.

Полученные данные о различной частоте встречаемости отдельных клинических проявлений КЭ и КБ или их сочетания при коморбидном состоянии (СКЭБИ) приобретают определённую диагностическую ценность на ранних этапах заболевания при сомнительных результатах иммунологических исследований.

Благоприятное течение заболевания при СКЭБИ по сравнению с моноинфекционными процессами (КЭ и КБ), отмеченное в ряде исследований, не нашло достаточного подтверждения в результатах наших наблюдений. Это может быть обусловлено различными причинами, в том числе региональными особенностями возбудителей заболеваний.

Тезис о позитивной либо негативной направленности вектора смешанного инфекционного процесса при взаимодействии возбудителей КЭ и КБ в организме человека и возникновении коморбидного состояния нуждается в дальнейшем накоплении информации по данному вопросу и всестороннем её изучении.

А

Список литературы

1. Алексеев А.Н. Диагностически и клинически важные аспекты изучения смешанных клещевых инфекций / А.Н. Алексеев // ПЕСТ менеджмент. 2004. № 3. С. 10.
2. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Иркутск, 2012. 292 с.
3. Бондаренко А.Л. Микст-инфекция клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов / А.Л. Бондаренко, И.В. Зыкова, С.В. Аббасова, Е.Г. Тихомолова, Е.Л. Нехорошкина // Инфекционные болезни. 2011. Т. 9. № 4. С. 54–63.
4. Вёрткин А.Л. Коморбидность в клинической практике. Часть 1 / А.Л. Вёрткин, М.А. Румянцев, А.С. Скотников // Архивъ внутренней медицины. 2011. № 1. С. 13–17.
5. Иерусалимский А.П. Клещевые инфекции в начале XXI века / А.П. Иерусалимский // Неврологический журнал. 2009. Т. 14. № 3. С. 16–21.
6. Информационные сборники статистических и аналитических материалов «Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации за 2008–2012 гг.» ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.
7. Команденко Н.И. Некоторые дискуссионные вопросы проблемы клещевого энцефалита / Н.И. Команденко, Н.Г. Жукова // Бюллетень сибирской медицины. 2006. Приложение № 1. С. 57–62.
8. Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микстинфекций, передающихся иксодовыми клещами / Э.И. Коренберг // Вестн. РАМН. 2001. № 11. С. 41–45.
9. Погодина В.В. Природно-очаговые инфекции, передаваемые иксодовыми клещами в Ярославской области. Эпидемиологические аспекты / В.В. Погодина, Н.Г. Бочкова, Г.В. Ющенко, Т.А. Дружинина, Т.П. Бармотина, С.А. Мелюк, Л.В. Скородурова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2003. № 2. С. 50–52.
10. Субботин А.В. Основные клинические проявления смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции у взрослых / А.В. Субботин, В.А. Семёнов, В.М. Соколов, Д.А. Этенко // Врач. 2011. № 13. С. 62–65.
11. Субботин А.В. Проблема современных смешанных нейроинфекций, передающихся иксодовыми клещами / А.В. Субботин, В.А. Семёнов, Д.А. Этенко // Архивъ внутренней медицины. 2012. № 2. С. 35–39.
12. Усков А.Н. Клещевой энцефалит, эрлихиоз, бабезиоз и другие актуальные клещевые инфекции в России / А.Н. Усков, Ю.В. Лобзин, О.А. Бургасова // Инфекционные болезни. 2010. Т. 98. № 2. С. 83–88.
13. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. ГЭОТАР-Медиа. 2006. 592 с.: ил.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.