

ЛИТЕРАТУРА

1. Андаев Е.И., Борисова Т.И., Трухина А.Г. и др. Структура популяции вируса клещевого энцефалита в Забайкальском крае // Матер. VII Всерос. научно-практ. конференции с междунаро. участием «Молекулярная диагностика – 2010». – М., 2010. – Т. 2. – С.206-208.
2. Инфекции, передаваемые клещами, в Сибирском регионе / Под ред. В.В. Власова, В.Е. Репина; Рос. акад. наук, Сиб. отд-ние, Ин-т хим. биол. и фунд. медицины. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. – 395 с.
3. Малая энциклопедия Забайкалья. Природное наследие / Под ред. Р.Ф. Гениатулина. – Новосибирск: Наука, 2009. – 689 с.
4. Карань Л.С., Маленко Г.В., Бочкова Н.Г. и др. Применение молекулярно-генетических методов для изучения структуры штаммов вируса клещевого энцефалита // Бюллетень СО РАМН. – Новосибирск, 2007. – №4 (126). – С.34-40.
5. Карань Л.С., Шопенская Т.А., Платонов А.Е. и др. Молекулярные методы в алгоритме мониторинга очагов клещевых трансмиссивных инфекций // Молекулярная диагностика – 2007. Сб. трудов VI Всерос. научн.-практ. конф. с междунаро. участием. – М., 2007. – Т. II. – С.316-317.
6. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Карань Л.С. и др. Сибирский и дальневосточный подтипы вируса клещевого энцефалита в европейских и азиатских регионах России: генетическая и антигенная характеристика штаммов // Вопр. вирусол. – 2004. – №4. – С.20-25.
7. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя // Вопр. вирусол. – 2007. – №5. – С.16-21.
8. Смородинцев А.А., Дубов А.В. Клещевой энцефалит и его профилактика. – М., 1986. – 232 с.
9. Трухина А.Г. Особенности популяции вируса клещевого энцефалита в зоне распространения двух серотипов вируса на территории Прибайкалья: Дисс...канд. мед наук. – Иркутск, 1989. – 179 с.
10. Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Кулакова Н.В. и др. Генетическая характеристика возбудителя клещевого энцефалита в Монголии // Вопр. вирусол. – 2010. – №3. – С.27-32.
11. Heinz F.X., Collett M.S., Purcell R.H., et al. Family Flaviviridae // Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: 7 report of the International committee of taxonomy of viruses. – San Diego, 2000. – P.1217-1225.

Информация об авторах: Сидорова Елена Александровна – м.н.с., 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, тел.: (3952) 220135, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; Борисова Татьяна Ивановна – к.б.н., с.н.с.; Адельшин Ренат Викторович – к.б.н., с.н.с.; Балахонов Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, директор; Андаев Евгений Иванович – д.м.н., заместитель директора, заведующий лабораторией; Трухина Анна Гавриловна – к.м.н., ученый секретарь; Карань Людмила Станиславовна – н.с.; Туранов Александр Олегович – заместитель главного врача; Погодина Вада Вацлавовна – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией; Нагибина Ольга Алексеевна – заведующий лабораторией; Лапа Светлана Эдуардовна – к.м.н., заместитель руководителя.

© ЧЕРНИКОВА А.А., ГОРДЕЕЦ А.В., ШАРКОВА В.А., ХЕГАЙ Т.С. – 2012
УДК: 616.98:578.833.27 – 053.2

ОЧАГОВЫЕ ФОРМЫ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ ПРИМОРЬЯ

*Анастасия Анатольевна Черникова, Альвина Васильевна Гордеев,
Валентина Александровна Шаркова, Татьяна Сергеевна Хегай*

(Владивостокский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. В.Б. Шуматов)

Резюме. В статье представлены результаты изучения особенностей проявления очаговой формы клещевого энцефалита у 31 ребёнка. Очаговые формы клещевого энцефалита отличались крайне тяжелой симптоматикой, с выраженными общетоксическими и общемозговыми симптомами, тяжелыми поражениями нервной системы с развитием судорог, потери сознания, периферических вялых параличей, гемипарезов спастического характера, появление патологических стопных знаков, развития косоглазия, птоза, бульбарного синдрома, а в 22,6% случаев отмечалось двухволновое течение болезни. Представлены результаты иммунологического реагирования системного цитокинового статуса. Установлена однонаправленность изменений системного цитокинового статуса: гиперпродукция ИНФγ и ИЛ-10. В динамике заболевания – активное снижение уровня ИЛ-10, что вероятно свидетельствует о развитии Th1/Th2 типа иммунного ответа.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, очаговые проявления, дети, цитокины.

THE FOCAL FORMS OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN CHILDREN IN PRIMORYE

A.A. Chernikova, A.V. Gordeets, V.A. Sharkova, T.S. Hegai
(Vladivostok State Medical University)

Summary. There have been presents the results of studying the characteristics of focal forms of manifestation of tick-borne encephalitis in 31 children. Focal forms of tick-borne encephalitis is characterizing by extremely severe symptoms, with severe general toxic and cerebral symptoms, severe lesions of the nervous system with the development of seizures, loss of consciousness, peripheral flaccid paralysis, spastic hemiparesis nature, occurrence of pathological Iambic signs of strabismus, ptosis, bulbar syndrome, and in 22,6% of cases we observed during two-wave of the disease. The results of the immunological responses of systemic cytokine status have been presented. There have been defined the unidirectional changes in the systemic cytokine status: hyperproduction of INFγ and IL-10. In the process of the disease was noted the active reduction of IL-10, which probably indicates the development of Th1/Th2 type of immune response.

Key words: tick-borne encephalitis, focal manifestations, children, cytokines.

Очаговая форма клещевого энцефалита (КЭ) наиболее тяжелая и в некоторых регионах России наиболее часто регистрируется [1,2]. В последние годы в эндемичных регионах отмечается рост заболеваемости клещевым энцефалитом [3,5]. В Приморском крае первые случаи заболевания были зафиксированы еще в 30-х годах прошлого века. С тех пор наблюдались и спады,

и подъёмы заболеваемости. На протяжении последней четверти XX века и в первом десятилетии XXI заболеваемость трансмиссивными инфекциями достигла беспрецедентно высоких уровней [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты и характера очаговых форм клещевого энцефалита у детей в условиях г. Владивостока.

Материалы и методы

Был обследован 31 ребёнок с очаговой формой клещевого энцефалита. Исследование проведено в соответствии с Конституцией РФ, глава 2, ст. 21; Хельсинской декларацией; Конвенцией Совета Европы «О правах человека и биомедицине». Все дети и их родители были информированы о целях и задачах работы, получено их согласие на проведение необходимых диагностических мероприятий (протокол № 3 заседания Независимого междисциплинарного этического комитета ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава от 20.11.2006).

У больных была клиника поражения мозга, мозговых оболочек и зафиксированы изменения в спинномозговой жидкости. Диагноз клещевой энцефалит верифицировался по определению специфических антител класса IgM и IgG к вирусу клещевого энцефалита методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов тест-систем производства «Вектор-Бест» (пгт. Кольцово). Нами наблюдались менингоэнцефалитическая форма – 18 детей (58,1%), энцефалитическая – 8 (25,8%), полиоэнцефаломиелитическая – 4 (12,9%), полиомиелитическая – 1 (3,2%) ребенка.

Кроме клинического наблюдения проводилось лабораторное исследование иммунологических параметров. В изучаемые показатели цитокинового статуса входили: системная продукция клетками крови интерлейкина-1α (ИЛ-1 α), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерферона-гамма (ИФНγ) в твердофазном ИФА с применением отечественных диагностикумов ООО «Цитокин» (СПб), методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа.

Содержание цитокинов в сыворотке крови исследовано при поступлении больного в стационар и через 10-14 дней у 17 больных.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0 for Windows XP». Из числа основных характеристик для исследуемых групп вычисляли – относительную величину, z-критерий. В связи с широким размахом колебаний показателей цитокинов у больных клещевым энцефалитом, наличия выбросов значений, которые затрудняли статистическую обработку данных в малых группах, их статистическую обработку мы проводили непараметрическими методами. При сравнении групп до и после лечения применялся коэффициент Уилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Начало болезни у всех больных было острым. Состояние при поступлении расценивалось как среднетяжелое в 16,1% случаев, как тяжелое в 83,9%. Дебют заболевания характеризовался выраженным интоксикационным синдромом: появление резкой слабости, недомогания у всех детей (табл. 1). Температура тела у подавляющего большинства заболевших (77,4%) достигала в первые часы фебрильных показателей, в 6,5% случаев оставалась на субфебрильных значениях, в 16,1% наблюдений поднималась выше 39°C. Озноб наблюдался в 41,9% случаев.

Ведущими жалобами были: интенсивная головная боль, в лобно-височной области, усиливающаяся при смене положения тела, движении глазных яблок у 28 (90,3%) больных, тошнота в 58,1% случаев, многократная рвота встречалась в 48,4% наблюдений. Катаральные явления в виде гиперемии зева отмечались у 24 (77,4%), боли в суставах беспокоили 9 (29,0%) детей.

Жалобы на мышечные боли, с мышечной слабостью отмечались в 32,3% случаев, в 16,1% – регистрировались боли в животе.

При объективном исследовании выявлена гиперемия

лица и верхней половины туловища в 29,0% случаев. Язык у некоторых больных был обложен тонким белым налетом (16,1%), в четверти случаев был покрыт плотным белым налетом у корня языка. Увеличенные лимфатические узлы определялись у 9 детей: затылочные, подчелюстные, передне-шейные плотноэластической консистенции, безболезненные. При исследовании сердечно-сосудистой системы на фоне повышенной температуры тела в 48,4% случаев определялась тахикардия, в 22,6% выслушивался систолический шум на верхушке I степени. Увеличение печени отмечалось в 22,6% наблюдений, в 16,1% случаев пальпация живота была болезненной. Увеличение селезенки в первые три дня болезни не наблюдалось.

Таблица 1

Клиника очаговых форм клещевого энцефалита у детей на первой неделе болезни, (абс.)

№ п/п	Симптомы	Частота симптомов (n=31)	
		абс., чел.	отн., %
1.	Температура тела до 38°C	2	6,5
2.	Температура от 38,1° до 39°C	24	77,4
3.	Температура тела выше 39°C	5	16,1
4.	Головная боль	28	90,3
5.	Слабость, недомогание	31	100,0
6.	Гиперемия ротоглотки	24	77,4
7.	Боли в суставах	9	29,0
8.	Боли в мышцах	10	32,3
9.	Озноб	13	41,9
10.	Тошнота	18	58,1
11.	Рвота	15	48,4
12.	Менингеальные симптомы	19	61,3
13.	Нарушение сознания	11	35,5
14.	Судороги	9	29,0
15.	Очаговая симптоматика	24	77,4

Отмечалось стремительное нарастание общезловых проявлений. Характерным проявлением болезни явилось нарушение сознания (от сомнолентности до комы) в 22,6% случаев, так и психомоторное возбуждение (12,9%). Заболевание дебютировало с судорог в 29,0% случаев, в 9,7% они носили генерализованный характер.

Менингеальные симптомы определялись в 61,3% случаев. У больных с очаговыми формами клещевого энцефалита встречались ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, симптом Брудзинского верхний и нижний.

Очаговые симптомы выявлены в 77,4% случаев. В виде моно- и гемипарезов центрального (спастического) характера (41,9%), появления патологических стопных знаков (29,0%), бульбарного синдрома с нарушением акта глотания (9,7%), появлением гнусавого оттенка голоса (9,7%) до афонии (6,5%), возникновения патологических типов дыхания (9,7%), вялого пареза лицевой мускулатуры (22,6%), косоглазия (12,9%), симптома свислой шеи и свободных надплечий (16,1%), отмечалась гиперсаливация (38,7%).

Спинномозговая пункция была проведена всем детям в первые три дня болезни. В 87,1% случаев ликвор вытекал под давлением, в 61,3% был бесцветным, в 38,7% – опалесцирующим. Изменения в спинномозговой жидкости характеризовались наличием цитоза от 14 до 305 клеток в 1 мкл. Плеоцитоз был лимфоцитарным в 3/4 случаев, в 1/3 смешанного лимфоцитарно-нейтрофильного характера. Уровень белка составил от 0,5 до 1,1 г/л.

Двухволновая форма заболевания была в 22,6% случаев среди всех очаговых форм клещевого энцефалита. Она развилась в 16,7% наблюдений с менингоэнцефалитической формой и в 100,0% с полиоэнцефаломиелитической формой.

Иллюстрацией типичной тяжелой формы клещевого энцефалита может служить следующее клиническое наблюдение.

Дима Ф., 3 г. 6 мес., заболел 2 июня с появления слабости, головной боли, болях в мышцах шеи и конечностей. Температура тела повысилась до 39,6°C, появился озноб. На 2-ой день заболевания при подъеме температуры до 40°C возник фокальный эпилептический припадок в левой верхней конечности. Судорожные припадки большие не повторялись, сохранялось дрожание в левой руке и спутанность сознания. Перестал глотать, голос приобрел гнусавый оттенок.

При поступлении на 3 день болезни контакту недоступен, сознание – сонор, стонет, на осмотр реагирует монотонным криком. Лицо гиперемировано с гримасой боли. Зрачки расширены. Кожные покровы горячие на ощупь, был покрыт липким потом, отмечалась гиперсаливация. Общая гиперестезия. Менингеальные симптомы положительные: ригидность затылочных мышц 3 поперечных пальца, симптом Кернига 110° с обеих сторон, положительный симптом Брудзинского верхний. Левый угол рта опущен, левосторонний птоз. Мышечный тонус в конечностях снижен.

За время наблюдения температура тела держалась на субфебрильных цифрах. Стал вступать в контакт, восстановился голос и глотание. Начал подниматься с кровати. На 12-е сутки от начала заболевания состояние мальчика резко ухудшилось. Появилась резкая головная боль, многократная рвота, наросли менингеальные симптомы на фоне подъема температуры тела до 40,5°C. Нарушилась речь и глотание, усилился тремор в левой верхней конечности. На 17-е сутки развились генерализованные тонико-клонические судороги, развилась кома. На фоне активной дегидратационной, противосудорожной терапии в состоянии ребенка появилось улучшение к 19-му дню болезни. Менингеальные симптомы купировались, ребенок пришел в сознание, появились активные движения в дистальных отделах конечностей. Уменьшился левосторонний птоз. В последующие дни состояние мальчика улучшалось. На 21-е сутки уменьшилась атаксия, появились активные движения в правых конечностях, но в левых сохранялась мышечная слабость, значительное ограничение движений в левой руке, нарастала атрофия мышц.

Клинический диагноз: Клещевой энцефалит, острая стадия, полиоэнцефаломиелитическая форма, двухволновая тяжелая форма, тетрапарез с преимущественным поражением левых конечностей. Бульбарный синдром.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жукова Н.Г., Лепехин А.В., Лукашева Л.В. и др. Современные клинические проявления клещевого энцефалита в Томской области // Бюллетень Сибирской медицины. – 2006. – Т. 5. Прил. 1. – С.52-56.
2. Захарычева Т.А., Воронкова Г.М., Мжельская Т.В. Дальневосточный клещевой энцефалит: течение и исходы в современных условиях // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2010. – Вып. 21. – С.83-85.
3. Команденко Н.И., Жукова Н.Г. Некоторые дискуссион-

ные вопросы проблемы клещевого энцефалита // Бюллетень Сибирской медицины. – 2006. – Т. 5. Прил. 1. – С.57-62.

4. Овчинникова А.А., Гуляева С.Е., Гуляев С.А. и др. Клещевой энцефалит на Дальнем Востоке: аспекты эпидемиологии // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – №1. – С.107-109.
5. Laursen K., Knudsen J.D. Tick-borne encephalitis: a retrospective study of clinical cases in Bornholm, Denmark // Scand. J. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 35. №5. – P.354-357.

В динамике к концу недели в 32,3% случаев отмечалось уменьшение выраженности симптомов интоксикации, менингеальные симптомы купировались в 29,0% наблюдений от общего числа. Сохранялась рассеянная очаговая симптоматика в виде пареза мимической мускулатуры, девиации языка в 32,3% случаев, гемипарезы – в 22,6%. В 67,7% наблюдений температура сохранялась на фебрильных значениях, все больные жаловались на резкую головную боль, выраженную слабость, плохой аппетит, сонливость. Летальным исходом завершился 1 (3,2%) случай заболевания (менингоэнцефалитическая форма клещевого энцефалита).

Иммунологическое исследование, проведенное в острый период, зафиксировало резкое повышение уровня сывороточного ИФН γ у больных с очаговыми формами клещевого энцефалита (354,1 \pm 24,8 пг/мл против 75 \pm 4,1 пг/мл в контроле, $p < 0,001$). При сравнении в динамике среднее количество ИФН γ снижалось, составив 257,5 \pm 32,1 пг/мл, но по-прежнему превышало контрольные значения ($p < 0,05$). Концентрация ИЛ-1 α в сыворотке крови у больных с очаговыми формами КЭ превышала контрольные значения в 10,4 раза, составив 366,3 \pm 31,9 пг/мл, ($p < 0,01$). В динамике уровень системного ИЛ-1 α имел тенденцию к повышению в периоде реконвалесценции до 422,2 \pm 29,2 пг/мл, ($p < 0,001$), что в клинической картине соответствовало сохранению лихорадки и очаговой симптоматики. При анализе содержания сывороточного ИЛ-10 у больных клещевым энцефалитом с очаговой формой заболевания концентрация повышалась, составляя 167,7 \pm 25,5 пг/мл, (14,6 \pm 1,8 пг/мл – у здоровых, $p < 0,05$). При повторном исследовании у больных с очаговой формой КЭ концентрация ИЛ-10 снижалась до 63,5 \pm 26,2 пг/мл.

Таким образом, очаговые формы клещевого энцефалита отличались крайне тяжелой симптоматикой, с выраженными общетоксическими и общемозговыми симптомами, тяжелыми поражениями нервной системы с развитием судорог, потери сознания, периферических вялых параличей, гемипарезов спастического характера, появление патологических стопных знаков, развития косоглазия, птоза, бульбарного синдрома, вплоть до летального исхода (1 ребенок). У детей с КЭ в острый период установлена однонаправленность изменений системного цитокинового статуса: гиперпродукция ИФН γ и ИЛ-10. В динамике заболевания – активное снижение уровня ИЛ-10, что вероятно свидетельствует о развитии Th1/Th2 типа иммунного ответа.

Информация об авторах: Черникова Анастасия Анатольевна – к.м.н., ассистент, 690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2, тел. (423)2325569, e-mail: tais359t@mail.ru; Гордеец Альвина Васильевна – д.м.н., профессор кафедры, тел/факс (423) 2229789, e-mail: all-39@mail.ru; Шаркова Валентина Александровна – д.м.н., заведующий кафедрой, тел. (423)2429822, e-mail: vailexsh@mail.ru; Хегай Татьяна Сергеевна – студентка 6-го курса лечебного факультета, e-mail: femina@mail.ru.

КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРИГИНАЛЬНОЙ ГРУППЫ ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА, ИЗОЛИРОВАННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

Ирина Валерьевна Козлова^{1,3}, Марина Михайловна Верховзина², Татьяна Васильевна Демина³,