КЕМЕРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ДЕПАРТАМЕНТ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Медицина в Кузбассе

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Основан в 2002 году

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
А.Я. ЕВТУШЕНКО

Издатель:
НП «Издательский Дом Медицина и Просвещение»

Адрес:
г.Кемерово, 650056,
ул. Ворошилова, 21
Тел./факс: 73-52-43
E-mail: m-i-d@mail.ru
www.medpressa.kuzdrav.ru

Шеф-редактор:
А.А. Коваленко

Научный редактор:
Н.С. Черных

Макетирование:
А.А. Черных
И.А. Коваленко

Директор:
С.Г. Петров

Издание зарегистрировано в Сибирском окружном межрегиональном территориальном управлении Министерства РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации № ПИ 12-1626 от 29.01.2003 г.

Отпечатано:
ООО «АНТОМ», 650004,
г. Кемерово, ул. Сибирская, 35

Тираж: 500 экз.

Розничная цена договорная

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агаджанян В.В., Барбараш Л.С., Ивойлов В.М., Колбаско А.В., Разумов А.С. - ответственный секретарь, Подолужный В.И. - зам. главного редактора, Чурляев Ю.А., Шипачев К.В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ардашев И.П. (Кемерово), Барбараш О.Л. (Кемерово), Брюханов В.М. (Барнаул), Бураго Ю.И. (Кемерово), Галеев И.К. (Кемерово), Глушков А.Н. (Кемерово), Громов К.Г. (Кемерово), Гукина Л.В. (Кемерово), Ефремов А.В. (Новосибирск), Захаренков В.В. (Новокузнецк), Золоев Г.К. (Новокузнецк), Копылова И.Ф. (Кемерово), Криковцов А.С. (Кемерово), Новиков А.И. (Омск), Новицкий В.В. (Томск), Самсонов А.П. (Кемерово), Селедцов А.М. (Кемерово), Сытин Л.В. (Новокузнецк), Тё Е.А. (Кемерово), Устьянцева И.М. (Ленинск-Кузнецкий), Царик Г.Н. (Кемерово), Чеченин Г.И. (Новокузнецк), Шмидт И.Р. (Новокузнецк), Шраер Т.И. (Кемерово).

Обязательные экземпляры журнала находятся в Российской Книжной Палате, в Федеральных библиотеках России и в Централизованной Библиотечной Системе Кузбасса

Материалы журнала включены в Реферативный Журнал и Базы данных ВИНИТИ РАН

Спецвыпуск № 5 – 2008

ISSN: 1819-0901
Medicina v Kuzbasse
Med. Kuzbasse

Медицина в Кузбассе: Спецвыпуск № 5-2008: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Кемерово: ИД «Медицина и Просвещение», 2008. – 190 с.

Спецвыпуск содержит материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной актуальным проблемам клещевых нейроинфекций.

Редакционная коллегия выпуска:

Зав. кафедрой неврологии КемГМА, профессор, д.м.н. Субботин А.В.
Профессор кафедры неврологии КемГМА, д.м.н. Попонникова Т.В.
Доцент кафедры иностранных языков КемГУ Галаганова Л.Г.

© НП Издательский Дом «Медицина и Просвещение», 2008 г.
Воспроизведение полностью или частями на русском и других языках разрешается по согласованию с редакцией.

СУББОТИН А.В.
Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово

ЭТАПЫ ИЗУЧЕНИЯ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

In the article the stages of investigating of tick–borne neuroinfections in the Kemerovo oblast are described.

Прошло 70 лет после проведения первых трех экспедиций ученых-медиков различных специальностей под руководством профессора Зильбера Л.А. на Дальний Восток, когда ценой большого труда, здоровья и жизней нескольких участников этих исследований был открыт вирус энцефалита. Создавшееся в первые годы мнение о возможной полной победе над вирусом и исчезновении заболевания осталось красивой иллюзией. До настоящего времени в России ежегодно заболевают несколько десятков тысяч человек. На рубеже XX и XXI веков в нашей стране зарегистрирована рекордная цифра числа заболевших за многие годы наблюдений – около 10 тысяч случаев (Медицинский вестник, 2007, № 38-39). Масштаб распространения болезни огромен: от Калининграда до Приморского края. В Кемеровской области ежегодно вероятности заболеть подвергаются от 40 до 50 тысяч населения, подвергающиеся нападению клещей.

С периода открытия причины непонятное заболевание под названием «Таежная болезнь» получила наименование КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ. Болезнь поражала работников лесозаготовительных пунктов, возникала высокая температура, на фоне которой развивались параличи. Летальность достигала 40 %. Большие потери на Дальнем Востоке несла и Красная Армия под командованием маршала Блюхера.

Уже в результате первой экспедиции (1937 г.) произошло важное открытие – установлена вирусная этиология инфекции. Было выделено 29 штаммов вируса, изучены основные клинические формы заболевания, предложена серотерапия больных и серопрофилактика лиц, подвергшихся нападению клещей, установлена роль клещей в развитии заболевания.

Результатом второй экспедиции (1938 г.) явилось установление следующих важных фактов:

- длительное переживание вируса в организме клещей;
- трансовариальная передача клещами вируса потомству;
- доказано вирусоносительство у перезимовавших клещей;
- изучено состояние гуморального иммунитета у переболевших.

В период третьей экспедиции (1939 г.) были проведены испытания предложенной профессором Чумаковым М.П. убитой вакцины против клещевого энцефалита. Результаты: вакцинировано 1527 работников лесозаготовительных пунктов, из них клещевым энцефалитом в легкой форме заболели двое. В контрольной группе было 2942 чел. (не вакцинированных, также работающих на лесозаготовках и в тех же условиях), заболели 44, из которых 11 погибли.

Результатом использования материалов исследований, проведенных участниками экспедиций, в том числе повсеместное уничтожение клещей на больших территориях, явилось резкое снижение заболеваемости в последующие годы.

В Кемеровской области первые описания клещевого энцефалита датируются 1941 годом. Изучение проводилось под руководством профессора Куимова Д.Т. на кафедре нервных болезней Новосибирского медицинского института. Отмечено развитие после покусов клещей всех известных к тому времени клинических форм энцефалита, включая очаговую с поражением головного, спинного мозга и менингеальную форму. В 1950 г. описание клещевого энцефалита, анализ клинических проявлений в Кузбассе сделаны профессором Иерусалимским А.П.

С 1959 г. изучение клещевого энцефалита в Кемеровской области было продолжено профессором Шаповалом А.Н. на кафедре нервных болезней открывшегося к этому времени Кемеровского государственного медицинского института. К этому времени он имел опыт многолетнего изучения энцефалита на Дальнем Востоке, был автором метода лечения заболевания сывороткой крови переболевших, являясь до 1958 г. сотрудником кафедры нервных болезней Ленинградской военно-медицинской академии. Свой богатый опыт по диагностике и лечению клещевого энцефалита А.Н. Шаповал применил в лечении клещевого энцефалита в Кемеровской области. Результаты его труда представлены в виде множества статей и двух монографий («Клещевой энцефаломиелит» и «Хронические формы клещевого энцефалита»).

В дальнейшем изучение клещевого энцефалита было продолжено профессором Коваленко В.Н., который заведовал кафедрой с 1965 г. по 2002 г. Большое внимание им уделялось особенностям клинической картины при различных формах забо-

левания, установлению различий течения заболевания у иммунизированных в зависимости от проведения экстренной профилактики и вакцинации от клещевого энцефалита. Заслугой его является изучение двухволнового течения заболевания. Им установлена длительность периода апирексии, что позволяло исключать раннюю выписку больных из стационара, несмотря на кажущееся хорошее самочувствие. Им проанализирована клиническая картина поражения лицевого нерва при этом заболевании, высказано предположение о патогенезе данного поражения в виде периневрального распространения инфекции. Оставался не выясненным факт отрицательных результатов иммунологического исследования на клещевой энцефалит у ряда больных, вследствие чего такие заболевания относились к группе серонегативной формы клещевого энцефалита. Позже было установлено, что под этим названием скрывалось другое заболевание – болезнь Лайма (клещевой боррелиоз). Результаты изучения клещевого энцефалита на этом этапе представлены Коваленко В.Н. в докторской диссертации «Клиника клещевого энцефалита и дифференцируемых с ним заболеваний в Кемеровской области». Дальнейшее изучение клещевых нейроинфекций было продолжено сотрудниками кафедры Хроленко Д.Е., Брандт Л.Р., Семеновым В.А.

Клещевой энцефалит относится к заболеваниям с четко выраженным изолированным поражением двигательного нейрона. В 1965-1966 гг. на кафедре нервных болезней ассистентом Хроленко Д.Е. под руководством профессора Шаповала А.Н. стали проводиться исследования по выявлению поражения чувствительной сферы при этом заболевании. В результате тщательной и кропотливой работы было установлено, что нарушения чувствительности при клещевом энцефалите так же возможны, но на фоне выраженных параличей выглядят очень деликатно, по сегментарному типу, и не привлекают внимания ни врачей, ни пациентов.

В 1967-1969 гг. на кафедре проводилось изучение динамики остаточных явлений перенесенного клещевого энцефалита. Этой работой занималась ассистент Брандт Л.Р. В течение нескольких лет ею проводилась разработка вопросов диспансеризации, изучалась динамика состояния нервной системы переболевших клещевым энцефалитом. Было установлено, что в течение первых трех лет происходит частичное восстановление параличей и длительное время (3-5 лет) сохраняются проявления вегето-сосудистой дистонии и астенического синдрома.

В 70-е годы мы обратили внимание, что после окончания сезона клещевого энцефалита, в осенние месяцы, вместе с больными, перенесшими клещевой энцефалит и имевшими различные его последствия, в клинику обращаются пациенты с признаками нарастающего ухудшения состояния, увеличения параличей, возникновения или учащения гиперкинезов и эпилептических припадков. Так начался этап изучения генеза и причин возникновения так называемого «прогредиентного» течения клещевого энцефалита. Эта область в учении клещевого энцефалита была практически не изучена и делались только первые попытки объяснить новый феномен в течении этого заболевания. В литературе имелись единичные работы Ключикова В.Н., Панова А.Г., Команденко Н.И. Результатом нашего изучения прогредиентного, хронического течения клещевого энцефалита при участии Коваленко В.Н., Субботина А.В., Сокол Е.А. совместно с сотрудниками института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР (профессор Уманский К.Г., Деконенко Е.П., Погодина В.В.) были решены многие вопросы терминологии, классификации, клинических проявлений, установлены факторы риска хронизации процесса, методы прогнозирования и лечения хронического клещевого энцефалита, представлена докторская диссертация (Субботин А.В.,1992 г.)

Следует отметить, что к настоящему времени произошли значительные изменения в состоянии проблемы клещевого энцефалита. Изменилась структура клинических форм в сторону увеличения более легких, реже стали встречаться распространенные в прежние годы очаговые формы болезни. Появилось частичное объяснение феномену серонегативности при некоторых формах клещевого энцефалита. Эта группа энцефалита получила свое этиологическое объяснение и была выделена в самостоятельную нозологическую форму (1975 г.) под названием болезнь Лайма или иксодовый клещевой боррелиоз. Изучение этой новой болезни, возникающей, как и клещевой энцефалит, после укусов клещей, проводится на кафедре нервных болезней с 1973 г. под руководством профессора Коваленко В.Н. (Субботин А.В., Кравчук Л.Н., Троценко А.А.), установлены особенности клинических проявлений, поражение периферической нервной системы, предложены методы лечения. Получено авторское свидетельство на метод лечения с использованием пчелоужалений. Коллектив разработчиков метода был награжден бронзовой медалью ВДНХ. С появлением иксодового клещевого борреллиоза упоминание клещевого энцефалита как единственной известной клещевой нейроинфекции уступает термину «клещевые нейроинфекции».

С 1988 г. на кафедре проводятся исследования патогенеза и клинических особенностей тяжелого течения клещевых нейроинфекций (Семенов В.А.). Результатом исследований явилось установление современного спектра клещевых нейроинфекций у взрослых в Кемеровской области и их клинические проявления. Им разработаны и внедрены

мероприятия интенсивной терапии, обеспечившие снижение летальности при тяжелом течении в 2-3 раза. Впервые в истории изучения инфекций, передающихся иксодовыми клещами, было описано заболевание человека в виде микст-инфекции клещевой энцефалит и бабезиоз (Семенов В.А., Субботин А.В., 2004). Итоги исследовательской работы Семенова В.А. отражены в монографии, кандидатской и докторской диссертациях.

С 1999 г. на кафедре под руководством профессора Субботина А.В. стало развиваться направление по изучению клинических особенностей течения клещевого боррелиоза у детей. Сотрудником кафедры Попонниковой Т.В. было показано, что течение клещевого боррелиоза у детей имеет существенные различия в сравнении с течением заболевания у взрослых. Изучены особенности структуры клинических форм боррелиоза у детей. Разработана классификация клещевого боррелиоза, основанная на клиническом и патогенетическом принципах. Установлены особенности поражения различных отделов центральной и периферической нервной системы у детей, предложены диагностические критерии и методы лечения. Полученные результаты представлены в многочисленных печатных работах, монографии, кандидатской и докторской диссертациях.

С появлением иксодового клещевого боррелиоза изменился взгляд на клещевой энцефалит как на заболевание, протекающее в виде клещевой мононейроинфекции. Под термином клещевая нейроинфекция стали понимать также и возможность одновременного сочетания нескольких клещевых нейроинфекций. Это был новый для кафедры этап работы по данной проблеме с изучением клинических проявлений кроме клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза, а так же – сочетанной клещевой инфекции с одновременным развитием нескольких клещевых заболеваний, в частности, сочетанной клещевой энцефалитно-боррелиозной инфекции (СКЭБИ). Сформировалось научное сотрудничество с институтом эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н.Ф. Гамалеи, сотрудники которого (профессор Коренберг Э.И.) оказали существенную помощь в изучении клещевых нейроинфекций и, в частности, боррелиозов в Кемеровской области.

В настоящее время продолжается дальнейшее изучение особенностей клинической картины и разработка методов лечения клещевых нейроинфекций, в том числе их сочетаний у взрослых и детей.

БАРАНОВА Н.С., НИЗОВЦЕВА Л.А., СПИРИН Н.Н., КРОТОВА Н.Ю.
Ярославская государственная медицинская академия,
г. Ярославль

ЛЕЧЕНИЕ ПОЗДНИХ ФОРМ НЕЙРОБОРРЕЛИОЗА

To value the effect of various schemes of ethiological therapy for late neuroborreliosis forms 40 patients were investigated. Subacute form was in 17 patients (42.5 %). Chronic one was in 23 patients (57.5 %). The duration of the disease was from 3 months up to 10 years. The diagnosis was confirmed by two serological tests. Ceftriaxon appeared to be more effective for late neuroborreliosis forms in comparison with doxiciclin and halfs-ynthetic penicillins.

Основное лечение Лайм-боррелиоза (ЛБ) – антибактериальная терапия. На поздних стадиях заболевания выздоровление наступает медленно, и в ряде случаев требуются длительные, а иногда и повторные, курсы антибиотиков. В целом, терапия хронических форм ЛБ сложна, и зачастую использование традиционных схем не приводит к желаемому результату. Задачи комплексной терапии хронических стадий нейроборрелиоза остаются практически нерешенными.

Целью работы явилась оценка эффективности различных схем антибиотикотерапии при поздних формах нейроборрелиоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 40 человек, из них 13 мужчин (32,5 %) и 27 женщин (67,5 %) в возрасте от 16 до 75 лет, средний возраст 44,2 ± 5,1 года. Присасывание клеща имело место у 35 пациентов (87,5 %), в том числе множественные укусы – у 6 (15 %). Время присасывания клеща составило от 1 до 5 дней, в среднем 2 дня. Эритематозная форма заболевания диагностирована у 15 человек (37,5 %). Бессимптомное течение острого периода ЛБ наблюдалось у 19 больных (47,5 %). В острый период терапию антибиотиками получили 21 пациент (52,5 %).

На момент обследования подострое течение нейроборрелиоза развилось у 17 больных (42,5 %), хроническое – у 23 (57,5 %). Длительность болезни составила от 3 месяцев до 10 лет, в среднем 7,6 ± 3,2 месяцев. У всех больных диагноз ЛБ подтвержден двумя серологическими тестами (иммуноферментным анализом и реакцией непрямой иммунофлюоресценции).

Клинические проявления нейроборрелиоза принципиально не отличались в подостром и хроническом периодах заболевания. Выявлены следующие синдромы поражения нервной системы: менингит – у 1 пациента (2,5 %), энцефаломиелит – у 11 (27,5 %), энцефалопатия – у 20 (50 %), радикулопатия – у 17 (42,5 %), полиневропатия – у 20 (50 %). У большинства больных наблюдалось сочетанное поражение нервной системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты на поздних стадиях ЛБ получили курс лечения антибиотиками. 19 человек (47,5 %) были пролечены цефтриаксоном по 2 г в сутки внутривенно в течение 21 дня, из них 8 – в подостром периоде и 11 – в хроническом. 11 больных (27,5 %) получили терапию полусинтетическими пенициллинами (амоксициллин по 0,5 г 4 раза в сутки внутримышечно в течение 30 дней; амоксиклав по 0,378 г 3 раза в сутки перорально в течение 30 дней), из них 5 – в подостром периоде и 6 – в хроническом. 10 пациентов (25 %) прошли курс лечения доксициклином по 0,1 г 2 раза в сутки перорально сроком 30 дней, из них 4 – в подостром периоде и 6 – в хроническом.

При анализе лечения различными группами препаратов положительный эффект оценивался при наличии регресса неврологической симптоматики и отсутствии прогрессирования ЛБ в дальнейшем. В результате исследования положительный эффект от приема цефтриаксона, пенициллинов и доксициклина отметили 14 пациентов (73,7 %), 5 (45,5 %) и 4 (40 %), соответственно.

В целом, после проведенного курса лечения в подостром периоде у 10 пациентов из 17 (58,8 %) наблюдался полный или частичный регресс симптоматики, а у 7 (41,2 %) эффекта от терапии не было. В группе пациентов с хроническим течением нейроборрелиоза из 23 больных у 13 (56,5 %) отмечалась положительная динамика, а у 10 пациентов (43,5 %) ее не наблюдалось. При этом результаты лечения не зависели от формы неврологической патологии.

Таким образом, наиболее эффективным препаратом, по сравнению с доксициклином и полусинтетическими пенициллинами, для лечения поздних форм нейроборрелиоза является цефтриаксон ($p < 0,05$).

БАХВАЛОВА В.Н.[1], ПОТАПОВА О.Ф.[1], ПАНОВ В.В.[1], МОРОЗОВА О.В.[2]
[1]Институт систематики и экологии животных СО РАН,
[2]Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
г. Новосибирск

ПЕРЕДАЧА ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ПОТОМСТВУ КРАСНОЙ ПОЛЕВКИ CLETHRIONOMYS RUTILUS SCHREBER

Показана возможность передачи вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) потомству красных полевок при спонтанном инфицировании и после экспериментального заражения. Частоты выявления субвирионных компонентов ВКЭ в органах потомства спонтанно инфицированных красных полевок были высоки, суммарно достигали более 90 %. У потомства, родившегося через 240–280 суток после экспериментального заражения родителей разными дозами вируса, РНК и/или белок Е ВКЭ были выявлены в пробах от 78 % особей. После заражения 1lg LD_{50} ВКЭ вирусная РНК обнаружена в мононуклеарных клетках крови потомства, а после инфекции 4lg LD_{50} ВКЭ – нет. Посредством заражения новорожденных мышей патогенный ВКЭ обнаружен в пробах 5,5 % детенышей экспериментально инфицированных красных полевок. Обнаружены отличия нуклеотидных последовательностей гена Е у потомства от исходного штамма, использованного для экспериментального заражения взрослых красных полевок.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, красная полевка, передача вируса потомству млекопитающих, персистенция.

The possibility of TBE virus transmitting to Clethrionomys rutilus Schreber progeny in case of spontaneous infection and after experimental infection was showed. Detection frequencies of subvirion components of TBE virus in organs of progeny of spontaneously infected Clethrionomys rutilus Schreber were high and riched more than 90 %. In progeny that was born 240–280 days after experimentally infected parents with different dosages of virus, RNA or/and TBE virus protein E were detected in samples from 78 % animals. After infecting 1lg LD_{50} TBE virus viral RNA was found in the progeny mononuclear blood cells, but not found after infecting with 4lg LD_{50} TBE virus. By the infecting of new-born mice with pathogenic TBE virus was detected in 5.5 % samples from new-borns of experimentally infected animals. There was found the differences of genes E nucleotide sequences in progeny from initial strain that was used for experimental infecting adult animals.

Key words: virus of tick-borne encephalitis, Clethrionomys rutilus Schreber, virus transmitting to mammal progeny, persistence.

Устойчивое существование природных очагов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) связывают с разнообразием путей обмена возбудителем между переносчиками и позвоночными хозяевами [1]. Циркуляция ВКЭ в природных популяциях включает трансовариальную и трансстадиальную трансмиссию у клещей, безвиремийный способ передачи у клещей при кормлении на неинфицированном хозяине, половой способ передачи, как у клещей, так и среди млекопитающих, а также передачу вирусов от теплокровных резервуарных хозяев членистоногим переносчикам в обоих направлениях [ссылки в работе 2]. Известно, что ВКЭ стабилен в молоке многих сельскохозяйственных животных, следовательно, у млекопитающих может передаваться потомству неонатально. Несмотря на распространенность ВКЭ среди мелких млекопитающих в природных очагах [2], сведения о пренатальной и перинатальной передаче вируса потомству диких животных отсутствуют. Один из доминирующих видов грызунов, прокармливающих преимагинальные фазы таежного клеща в лесных ландшафтах Западной Сибири и являющихся резервуарным хозяином ВКЭ – красная полевка [3, 4, 5].

Цель данной работы состояла в исследовании передачи ВКЭ потомству красных полевок при спонтанном инфицировании и после экспериментального заражения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животных отлавливали с использованием живоловок на стационарном участке в лесопарковой зоне г. Новосибирска. Животных доставляли в по-

левую лабораторию, где определяли видовую принадлежность, пол, генеративное состояние. После отловов красные полевки содержались индивидуально, их освобождали от эктопаразитов посредством 2-кратного очесывания и опрыскивания клеток 1 % водной эмульсией циперметрина. Затем из ретроорбитального синуса брали пробы крови для определения антител к ВКЭ в реакции торможения гемагглютинации (РТГА).

Спонтанное инфицирование исследовали после отлова беременных самок красной полевки в июле. После рождения детенышей содержали 10-12 суток с самкой, затем наличие ВКЭ исследовали в пробах головного мозга и селезенок. Исследовано 17 особей потомства, полученных от 5 самок.

Для экспериментального заражения красных полевок отлавливали в октябре-ноябре. Для заражения ВКЭ отбирали самцов и самок, серонегативных в РТГА. Для заражения красных полевок использовали штамм 1467, изолированный нами ранее от имаго Ixodes persulcatus на территории Новосибирской области и относящийся к сибирскому генетическому типу с умеренной нейровирулентностью. Нейровирулентность штамма при внутримозговом заражении белых беспородных мышей весом 6-8 г составляла 7,5lg LD_{50}, при периферическом – 5,2lg LD_{50}. Такие штаммы доминируют в западносибирских природных очагах [6]. Дозы ВКЭ определяли при внутримозговом заражении белых беспородных мышей массой 6-8 г.

Заражение красных полевок ВКЭ проводили посредством подкожного введения 0,2 мл суспензий головного мозга лабораторных мышей, содержащих 1lg или 4lg LD_{50}. Через 2 месяца после заражения у животных брали кровь для определения противовирусных антигемагглютинирующих антител в РТГА.

Для получения потомства через 7 месяцев были сформированы пары самцов и самок, инфицированных 1lg LD_{50} и 4lg LD_{50} (1-я и 2-я группы, соответственно). Потомство было получено от трех пар первой группы (21 детеныш 1-2 пометов) и от 7 пар второй группы (52 детеныша 1-2 пометов). Детенышей в возрасте 10-12 суток отбирали для детекции ВКЭ. Через 10-12 суток после рождения второго помета у взрослых полевок и небольшой части потомков брали кровь для детекции РНК ВКЭ. Образцы крови каждого животного исследовали индивидуально. Затем животных забивали и хранили до исследований не более 30 суток при -80°С.

Мононуклеарные клетки крови получали из свежей крови с применением фиколл-верографинового градиента с плотностью 1,077 по методу Boyum A. [7].

Для детекции ВКЭ 10 % гомогенаты головного мозга и селезенки взрослых животных и 10-12 суточных потомков в 0,9 % растворе NaCl, разделяли на 3 аликвоты для тестирования гликопротеина Е ВКЭ, выделения РНК и заражения мышей. Образцы органов животных исследовали индивидуально. В качестве контролей исследовали головной мозг, селезенку и кровь интактных лабораторных мышей.

Выделение суммарной РНК и обратную транскрипцию с последующей полимеразной цепной реакцией (ОТ-ПЦР) с праймерами, соответствующими гену Е ВКЭ, проводили, как описано ранее [2].

Иммуноферментный анализ (ИФА) для определения гликопротеина Е проводили с применением тест-систем «ВектоВКЭ-антиген-стрип».

Реакцию гемагглютинации (РГА) и реакцию торможения гемагглютинации (РТГА) проводили в 96-луночных микротитровальных панелях по общепринятой методике [8, 9].

Патогенность ВКЭ выявляли посредством выборочного введения проб, положительных в ОТ-ПЦР и ИФА, 1-2-х суточным сосункам белых беспородных мышей. Идентификацию изолятов осуществляли посредством ИФА и определения нуклеотидных последовательностей продуктов ОТ-ПЦР фрагмента гена Е [10]. Специфичность реакции подтверждали посредством определения нуклеотидных последовательностей продуктов ПЦР.

Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. № 755).»

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами была показана распространенность гена и антигена Е ВКЭ в органах красных полевок, превышающая аналогичные показатели у клещей. Одинаково высокая частота обнаружений субвирионных компонентов у грызунов в очаге в течение всего года, включая осенне-зимний период при отсутствии контактов с основным переносчиком – таежным клещем, свидетельствовала о возможности персистенции вируса в организме красных полевок [2, 11]. Экспериментальное заражение красных полевок сибирскими штаммами ВКЭ и последующее наблюдение в лабораторных условиях при отсутствии эктопаразитов подтвердило хронизацию инфекции до 10 месяцев, что приблизительно соответствует продолжительности жизни для многих грызунов в естественных условиях [12].

Первым этапом данной работы явилось изучение передачи ВКЭ потомству красных полевок при спонтанном инфицировании. Детекцию РНК и гликопротеина Е ВКЭ проводили в гомогенатах органов (головного мозга и селезенки) взрослых красных полевок и их потомства (табл. 1).

Таблица 1

Результаты тестирования ВКЭ в органах спонтанно инфицированных красных полевок и их потомства

Животные	Пробы органов (% положительных результатов, X/n)			
	РНК ВКЭ (ОТ-ПЦР)		Гликопротеин Е ВКЭ (ИФА)	
	мозг	селезенка	мозг	селезенка
Взрослые полевки - 5 особей	60 ± 24,5 3/5	20 ± 20 1/5	0 0/5	40 ± 24,5 2/5
Потомство - 17 особей	94,1 ± 5,9 16/17	29,4 ± 11,4 5/17	58,8 ± 12,3 10/17	41,2 ± 12,3 7/17

Примечание: X/n - количество положительных проб (X) из всех исследованных (n).

Частоты выявления субвирионных компонентов ВКЭ у двух поколений красных полевок были высоки, у потомства суммарно достигали более 90 %.

В последние годы показана передача флавивирусов от инфицированных матерей новорожденным при вспышках заболеваемости людей, вызванных вирусом Западного Нила [13], вирусом японского энцефалита и вирусом Дэнге [14, 15]. При этом вертикальная передача флавивирусов происходит с частотами от 2 % до 76,5 % [13, 16].

Оценку эффективности передачи ВКЭ потомству проводили при экспериментальной персистенции ВКЭ у родителей в течение срока, сопоставимого по продолжительности с периодом отсутствия активности основного переносчика. Было проведено экспериментальное заражение взрослых животных различными дозами – 1lg и 4lg LD_{50} ВКЭ. При исследовании органов детенышей, родившихся у красных полевок через 240-280 суток после заражения, РНК ВКЭ выявлена в пробах мозга или селезенки более половины особей (табл. 2). При этом частота обнаружений РНК ВКЭ не зависела от дозы ВКЭ, введенной полевкам-родителям.

Гликопротеин Е ВКЭ выявляли значительно реже, по сравнению с вирусной РНК, что может быть обусловлено различными пределами чувствительности ИФА и ОТ-двухраундовой ПЦР. У потомства полевок, зараженных 1lg LD_{50} ВКЭ, белок Е был выявлен как в пробах селезенки, так и в пробах мозга. Однако у потомства полевок, зараженных 4lg LD_{50} ВКЭ, 13,5 ± 5,1 % проб селезенок содержали антиген Е, а в головном мозге он не обнаружен. Следует отметить, что субвирионные компоненты обнаруживали с разной частотой у потомства отдельных пар, а для детенышей одной из пар полевок, зараженных 4lg LD_{50}, получены отрицательные результаты во всех тестах. Таким образом, согласно полученным результатам, более эффективная вертикальная трансмиссия наблюдалась при заражении меньшей из исследованных доз ВКЭ – 1lg LD_{50} ВКЭ, вероятно, являющейся более физиологичной в естественных условиях. Увеличение доз вируса при экспериментальном заражении, возможно, приводило к интерференции с персистирующим ВКЭ у спонтанно инфицированных полевок.

Ранее была показана возможность трансплацентарного заражения только для лабораторных мышей, не адаптированных к ВКЭ, в частности, эмбрионов белых мышей при экспериментальном инфицировании ВКЭ беременных самок в разные сроки беременности [17]. Заражение эмбрионов лабораторных мышей также было обнаружено и при скрещивании зараженных самцов с неинфицированными самками [18].

Таблица 2

Результаты детекции гена и антигена Е ВКЭ в органах экспериментально инфицированных красных полевок и их потомства

Доза ВКЭ	Животные	Пробы органов (% положительных результатов, X/n)			
		РНК ВКЭ (ОТ-ПЦР)		Гликопротеин Е ВКЭ (ИФА)	
		мозг	селезенка	мозг	селезенка
1 $lgLD_{50}$	Взрослые полевки - 6 особей	33,3 ± 21,1 2/6	0 0/6	0 0/6	16,7 ± 16,7 1/6
	Потомство - 21 особь	66,7 ± 10,5 14/21	57,1 ± 11,1 12/21	14,3 ± 7,8 3/21	23,8 ± 9,5 5/21
4 $lgLD_{50}$	Взрослые полевки - 14 особей	57,1± 13,7 8/14	0 0/14	7,1 ± 7,1 1/14	28,6 ± 12,5 4/14
	Потомство - 52 особи	65,4 ± 6,9 34/52	63,4 ± 6,7 33/52	0 0/52	13,5 ± 5,1 7/52

Примечание: X/n - количество положительных проб (X) из всех исследованных (n).

Для исследования возможных путей вертикальной передачи ВКЭ у красных полевок проведена детекция геномной РНК в мононуклеарных клетках крови у взрослых красных полевок после дозированного заражения и их потомства (рис.). После заражения 1lg LD_{50} ВКЭ вирусная РНК обнаружена в клетках крови потомства, а после инфицирования 4lg LD_{50} ВКЭ — нет. Результаты исследования крови через 2 месяца после заражения показывают, что процесс формирования вирусной персистенции с локализацией субвирионных компонентов в органах и мононуклеарных клетках крови взрослых полевок происходил в присутствии вирус-специфических антител, ингибирующих гемагглютинацию вируса. При этом после заражения 1lg LD_{50} ВКЭ вирус-специфические антитела обнаружены у 50 ± 22,4 % особей, а в результате инфекции 4lg LD_{50} ВКЭ — только у 21,4 ± 11,3 %, что может быть следствием интерференции между эндогенным и введенным экспериментально вирусом, характерной для высокой множественности инфицирования.

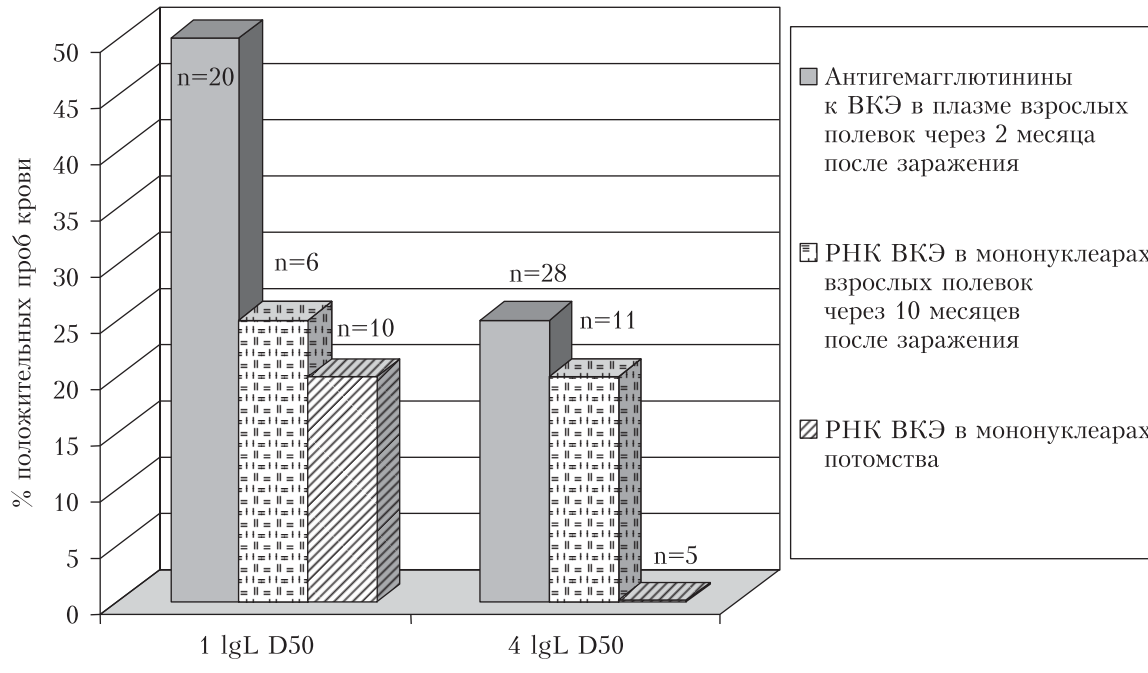
Для выделения патогенного вируса 15 проб органов и лимфоцитов потомства, положительных в ОТ-ПЦР, были интрацеребрально введены новорожденным лабораторным мышам. На уровне третьего внутримозгового пассажа признаки инфекции ВКЭ были отмечены у мышей, зараженных одной из следующих 8 проб: одна в результате заражения мононуклеарными клетками крови, одна — гомогенатом мозга, остальные 6 — гомогенатом селезенки. В гомогенатах головного мозга биопробных мышей из указанных проб был выявлен гемагглютинирующий антиген в титрах 1 : 20 — 1 : 80 и методом ИФА — гликопротеин Е ВКЭ.

Сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей продуктов ОТ-ПЦР, соответствующих РНК из мозговых суспензий потомства красных полевок, показал их соответствие различным штаммам ВКЭ сибирского генетического типа. Отличия структуры гена Е ВКЭ у потомства красных полевок от исходного штамма 1467, использованного для экспериментального заражения взрослых красных полевок, могут быть обусловлены как наличием эндогенных вирусов, персистирующих в организме красных полевок, так и высокой изменчивостью РНК-содержащих вирусов.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности эффективной передачи персистирующего ВКЭ потомству красных полевок. Суммарно, РНК и/или белок Е ВКЭ были выявлены в пробах органов 78 % потомства экспериментально инфицированных полевок. Однако способ передачи вируса: пренатальный (трансплацентарный), перинатальный и/или постнатальный (при вскармливании молоком) у диких млекопитающих остается неизвестным.

Детекция ВКЭ в клетках крови взрослых полевок и их потомства может свидетельствовать о

Рисунок
Результаты исследования крови красных полевок и их потомства после дозированного заражения вирусом клещевого энцефалита



передаче вируса через кровь. Известно, что ВКЭ может заражать иммунокомпетентные клетки, функциональная неполноценность которых может быть причиной длительной персистенции [19]. Леонова с соавторами [20] сообщают о выделении ВКЭ из лейкоцитов крови здоровых людей с 1-го дня после присасывания клеща, что указывает на способность вируса к адсорбции и размножению в клетках крови. Однако исследование потомства красных полевок через 10-12 суток после рождения не исключает возможности передачи ВКЭ потомству через молоко самок. В работе В.В. Кучерука [21] указывается, что ВКЭ передается при питании детенышей молоком болеющих самок. Однако в опытах с рыжими полевками, зараженными ВКЭ в разные дни беременности и на разных сроках лактации, С.П. Чунихину [22] не удалось доказать передачу вируса потомству. В то же время, способность ВКЭ передаваться с молоком показана для сельскохозяйственных животных (коз, овец) в серии работ 1960-70 гг. [23]. В целом, алиментарный способ заражения потомства флавивирусами через молоко и молочные продукты, полученные из непастеризованного молока, хорошо известен для человека [24]. Так, в Эстонии, Словакии, Италии и Австрии, описаны вспышки клещевого энцефалита, вызванные потреблением сырого молока коз и овец [25, 26, 27], в Австрии — в результате потребления сыра овец [28].

Таким образом, согласно полученным данным, в органах большинства детенышей красных полевок, рожденных от спонтанно инфицированных и через 240-280 суток после экспериментального заражения родителей разными дозами ВКЭ (1lg и 4lg LD_{50}), обнаруживаются РНК и/или гликопротеин Е ВКЭ. Следовательно, у адаптированных к ВКЭ диких грызунов передача возбудителя потомству весьма эффективна и при длительной персистенции. Это свидетельствует о возможности поддержания циркуляции ВКЭ среди мелких млекопитающих за счет вертикальной передачи и при отсутствии переносчиков в природном очаге.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Наумов, Р.Л. Роль таежного клеща в природных очагах клещевого энцефалита /Наумов Р.Л. //Таежный клещ Ixodes prsulcatus Schulze (Acarina, Ixodidae) /под ред. Н.А. Филиппова. – Л., 1985. – С. 350-353.
2. Natural tick-borne encephalitis virus infection among wild small mammals in the South-Eastern part of Western Siberia, Russia /Bakhvalova V.N., Dobrotvorsky A.K., Panov V.V. et al. //Vector-Borne and Zoonotic Diseases. – 2006. – V. 6, N 1. – P. 32-41.
3. Равкин, Ю.С. География позвоночных южной тайги Западной Сибири /Равкин Ю.С., Лукьянова И.В. – Новосибирск, 1976. – 360 с.
4. Окулова, Н.М. Род Clethrionomys Tilesius – рыжие или лесные полевки /Окулова Н.М., Мясников Ю.А. //Медицинская териология. – М., 1979. – С. 158-165.
5. Шубин, Н.Г. Экология млекопитающих юго-востока Западной Сибири /Шубин Н.Г. – Новосибирск, 1991. – 261 с.
6. Бахвалова, В.Н. Эпизоотическое состояние природного очага клещевого энцефалита и особенности вирусной популяции в лесостепном Приобье (Западная Сибирь) /В.Н. Бахвалова: Автореф. дис. … канд. биол. наук. – Новосибирск, 1994. – 21 с.
7. Boyum, A. Separation of leukocytes from blood and bonem:l.rrow /Boyum A. //Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1968. – V. 21(97). – P. 1-9.
8. Clarke, D.H. Techniques for hemagglutination and hemagglutinati-on-inhibition with arthropod-borne viruses /Clarke D.H., Casals J. //Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1958. – V. 7, N 5. – P. 561-573.
9. Мельникова, Е.Э. Реакция гемагглютинации и торможения гемагглютинации /Мельникова Е.Э. //Арбовирусы (методы лабораторных и полевых исследований) /под ред. С.Я. Гайдамович. – М., 1986. – С. 126-135.
10. Бахвалова, В.Н. Свойства популяции вируса клещевого энцефалита, циркулировавшего в 1980-2006 гг. на территории Новосибирской области /Бахвалова В.Н., Морозова О.В., Морозов И.В. //Бюллетень СО РАМН. – 2007. – № 4(126). – С. 41-48.
11. Взаимоотношения клещей Ixodes Persulcatus Schulze и вируса клещевого энцефалита с красной полевкой (Clethrionomys Rutilus) в Западной Сибири /Бахвалова В.Н., Морозова О.В., Матвеева В.А. и др. //Паразитология. – 2003. – Т. 37, Вып. 1. – С. 18-30.
12. Персистенция вируса клещевого энцефалита в организме диких мелких млекопитающих и в культурах пермиссивных клеток /Бахвалова В.Н., Панов В.В., Потапова О.Ф. и др. //Дальневост. журн. инфекц. патол. – 2007. – № 11. – С. 79-86.
13. Birth outcomes following West Nile Virus infection of pregnant women in the United States: 2003-2004 /O'Leary D.R., Kuhn S., Kniss K.L. et al. //Pediatrics. – 2006. – V. 117(3). – P. 936-939.
14. Prenatal transmission of dengue: two new cases /Boussemart T., Babe P., Sibille G. et al. //J. Perinatol. – 2001. – V. 21(4). – P. 255-257.
15. Dengue virus detection by using reverse transcription-polymerase chain reaction in saliva and progeny of experimentally infected Aedes albopictus from Brazil /Castro M.G., Nogueira R.M., Schatzmayr H.G. et al. //Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 2004. – V. 99(8). – P. 809-814.
16. Mother-to-infant transmission of GB virus type C/HGV /Ohto H., Ujiie N., Sato A. et al. //Transfusion. – 2000. – N 40(6). – P. 725-730.
17. Molnarova, A. Experimental infection of pregnant mice with viruses of the tick – borne encefalitis (TBE) complex /Molnarova A., Mayer V. //Acta Virol. – 1980. – V. 24, N 4. – P. 297.
18. Половой путь передачи вируса клещевого энцефалита у лабораторных мышей /Герлинская Л.А., Бахвалова В.Н., Морозова О.В. и др. //Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1997. – Т. 123, № 3. – С. 327-328.
19. Цитогенетика лимфоцитов периферической крови у пациентов с персистенцией вируса клещевого энцефалита /Новицкий В.В., Жукова О.Б., Рязанцева Н.В. и др. //Бюлл. СО РАМН. – 2003. – № 4(110). – С. 66-69.

20. Биологическая и молекулярно-генетическая характеристика дальневосточной популяции вируса клещевого энцефалита и ее патогенетическое значение /Леонова Г.Н., Беликов С.И., Павленко Е.В. и др. //Вопр. вирусологии. – 2007. – № 6. – С. 13-17.
21. Кучерук, В.В. Млекопитающие – носители болезней, опасных для человека /Кучерук В.В. //Успехи современной териологии. – М., 1977. – С. 76-92.
22. Чунихин, С.П. Экология и географическое распространение арбовирусов /Чунихин С.П., Леонова Г.Н. – М., 1985. – 124 с.
23. Вотяков, В.И. Клещевые энцефалиты Евразии /Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. – Новосибирск, 2002. – 436 с.
24. Skovgaard, N. New trends in emerging pathogens /Skovgaard N. //Int. J. Food Microbiol. – 2007. – V. 120(3). – P. 217-224.
25. Tickborne encephalitis outbreak in Estonia linked to raw goat milk, May-June 2005 /Kerbo N., Donchenko I., Kutsar K., Vasilenko V. //Euro Surveill. – 2005. – V. 10(6). – E050623.2.
26. Tick borne zoonosis: selected clinical and diagnostic aspects /Sambri V., Marangoni A., Storni E. et al. //Parassitol. – 2004. – V. 46(1-2). – P. 109-113.
27. Tick-borne encephalitis virus foci in Slovakia /Labuda M., Eleckov E., Lickovб M., Saby A. //Int. J. Med. Microbiol. – 2002. – V. 291(33). – P. 43-47.
28. High seroprevalence of granulocytic ehrlichiosis distinguishes sheep that were the source of an alimentary epidemic of tick-borne encephalitis /Zeman P., Januska J., Orolinova M. et al. //Wien Klin Wochenschr. – 2004. – V. 116(17-18). – P. 614-616.

БЕДАРЕВА Т.Ю.[1], ПОПОННИКОВА Т.В.[2], ДОБЛЕР Г. (DOBLER G.)[3], ХУФЕРТ Ф. (HUFERT F.)[4], ГАЛИЕВА Г.Ю.[1], ВАХРАМЕЕВА Т.Н.[2]
[1]*Кемеровская областная клиническая больница, г. Кемерово*
[2]*Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово*
[3]*Институт микробиологии, Мюнхен (Германия)*
[4]*Институт вирологии Университета Геттингена (Германия)*

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Исследована активность некоторых цитокинов в остром периоде различных клинических форм и этиологических вариантов клещевых инфекций у 67 детей в возрасте 1–15 лет. Повышение содержания ИЛ-6 и ИФН-α в крови соответствовало наиболее тяжелому течению болезни с очаговым поражением нервной системы. Выявлено угнетение продукции ИЛ-8 и ИФН-γ при КЭ и более сохранная их активность при ИКБ. На фоне применения панавира наблюдались более высокие показатели ИФН-γ при КЭ и сочетании КЭ с ИКБ, что обосновывает применение иммуномодулирующей терапии в остром периоде болезни. Полученные данные свидетельствуют о различной направленности нарушений баланса цитокинов в зависимости от этиологии и клинической формы болезни.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, микст-инфекция, цитокины.

Activity of some cytokines in acute period of different clinical forms and ethiological variants of tick-borne infection in 67 (1–15 years old children) was researched. Increase of blood concentration of interleukin-6 and interferon-α corresponded to the most severe disease progression with focal nervous system disorders. Decrease of interleukin-8 and interferon-γ production in tick-borne encephalitis and retentive production of cytokines in borreliosis were observed. Increase of interferon-γ level during tick-borne encephalitis or mixed infection in case of treatment with panavir confirms necessity on therapeutic immunomodulation in acute period of disease. The findings suggest different trend of cytokines disbalance depending on ethiology and clinical form of disease.

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

История изучения клещевых нейроинфекций начинается с XIX века. За прошедшие годы изучены эпидемиология, клиника, патогенез инфекций, разработаны и внедрены в практику меры профилактики и способы медикаментозного лечения. Однако, количество больных с хроническим прогредиентным течением клещевого энцефалита, иксодового клещевого боррелиоза сохраняется стабильно высоким [1, 2, 3, 4]. У лиц, подвергшихся заражению, субклинические формы с острым (до 6 месяцев) или хроническим (свыше 6 месяцев) вирусоносительством встречаются в десятки и сотни раз чаще клинически диагностируемых случаев клещевого энцефалита [5]. Кемеровская область остается одним из основных очагов клещевых нейроинфекций в России [6]. Ежегодно более 30 тысяч жителей Кузбасса подвергаются укусу клещей. Дети среди заболевших составляют 20-30 %.

Одним из главных аспектов проблемы клещевых нейроинфекций является диагностика, возможность прогнозирования течения заболевания и оценка эффективности проводимой терапии [7, 8]. В настоящее время проводится интенсивное изучение роли цитокинов в иммунопатогенезе клещевых нейроинфекций. Цитокины – это вещества белковой природы, регулирующие процессы иммуногенеза, условно подразделяемые на ряд классов: интерлейкины (ИЛ), ростовые факторы, колониестимулирующие факторы, хемокины, интерфероны (ИФН), фактор некроза опухоли (ФНО). В нормальных условиях продукция цитокинов осуществляется только в небольших количествах. Цитокины обладают паракринными и аутокринными эффектами, реализующимися, в основном, в очаге воспаления, и лишь при выраженной альтерации происходит накопление их в крови, достаточное для реализации их длиннодистантных эффектов. Цитокины определяют направление дифференцировки Т-хелперов в Th1- и Th2-клетки. Однако селективное формирование клеток Th1 или Th2 является скорее феноменом in vitro, чем

in vivo [9, 10]. Цитокины, продуцируемые Th1-лимфоцитами-ИФН-γ, ИЛ-2- усиливают клеточный иммунитет, Th2-ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13 – усиливают гуморальный иммунитет и ингибируют клеточный [11].

Хемокины определяют миграцию лейкоцитов при иммунном ответе. Индукция выработки хемокинов, в частности ИЛ-8, осуществляется провоспалительными цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО-α, ИФН-γ), бактериальными продуктами (липополисахарид), ингибируют синтез противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, 10, трансформирующий фактор роста). В работе Л.В. Ковальчук [12] выявлена зависимость эффектов хемокинов от дозы, так, ИЛ-8 активирует адгезию нейтрофилов и их миграцию через эндотелий сосудов, а в более высоких дозах – подавляет.

Работы о роли цитокинов при инфекциях, передаваемых иксодовыми клещами, немногочисленны. Так, исследования, выполненные Н.В. Крыловой с соавт. [13], свидетельствуют об усилении синтеза интерферонов лейкоцитами донорской крови после инфицирования вирусом клещевого энцефалита. При этом цитокининдуцирующая функция зависит от штамма вируса. В результате изучения параметров интерферонового статуса у больных нейроборрелиозом [14] выявлены статистически достоверные различия в уровне продукции α- и γ-ИФН при центральных и периферических поражениях (ИФН-α снижается в большей степени при центральной форме нейроборрелиоза, в отличие от ИФН-γ, уровень которого меньше при периферической форме), позволяющие предположить возможность определения преимущественной локализации патологического процесса в нервной системе.

Цитокинами первой волны являются ФНО-α и ИЛ-1, которые поступают в кровь уже через 3-6 часов после начала выраженной тканевой альтерации, а через 8-15 часов их биосинтез может достигать максимальных значений, обуславливая развитие ряда клинических симптомов, таких как лихорадка, боль в мышцах, психастенический синдром [10]. Исследование продукции ФНО-α мононуклеарными лейкоцитами выявило повышенную секрецию данного цитокина у больных лихорадочной формой клещевого энцефалита [15]. В работе А.Б. Коньковой и Л.И. Ратниковой [16] при прогрессировании течения клещевого менингоэнцефалита выявлено изменение цитокинового профиля в виде чрезмерной продукции ФНО-α. Однако противоположные результаты получены в работе Н.В. Крыловой с соавт. [13] – выявлено снижение продукции ФНО-α при инфицировании лейкоцитов вирусом клещевого энцефалита in vitro.

Иммунный ответ больных иксодовым клещевым боррелиозом также различается в зависимости от формы и тяжести. При легком течении эритемной формы ранний системный цитокиновый ответ характеризуется выраженной стимуляцией синтеза ФНО-α, тогда как при среднетяжелом – относительно низким уровнем ФНО-α при выраженном антителообразовании против B. burgdorferi [1]. В результате проведенного анализа А.И. Симаковой с соавт. [17] получены обратные результаты – у больных с безэритемной формой болезни отмечается более существенный рост уровня ФНО-α в ранние сроки болезни.

ФНО может вызывать и поддерживать воспалительные реакции, играя ключевую роль в патогенезе заболевания. В то же время, имеются сообщения, указывающие на противовоспалительное действие. Антифлогогенный эффект ФНО может быть объяснен его способностью вызывать, при определенных условиях, апоптоз нейтрофилов – главных эффекторов воспаления [18]. ФНО относится к индукторам апоптоза и воспринимается рецепторами, по структуре напоминающими Fas. Считается, что система Fas-FasL формирует апоптозиндуцирующий сигнал на поверхности активированных Т-лимфоцитов, но оказывает антиапоптотическое действие на покоящиеся Т-клетки. При активации клеток в наибольшей степени CD95 экспрессируется на нейтрофилах, гепатоцитах, Т-лимфоцитах CD4+, что характеризует их высокую чувствительность к FasL-индуцированному апоптозу, в том числе при инфекционных процессах [19].

Динамика накопления в крови ИЛ-6 отстает от ИЛ-1 и ФНО на 2-4 часа. Индукция острофазных белков (фибриноген, С-реактивный белок, α_1-антитрипсин и др.) является ключевой эндокринной функцией ИЛ-6, обладающего выраженными пирогенными свойствами [20, 21]. В работе Тимофеева А.В. с соавт. [22] ИЛ-6 в сыворотке больных лихорадочной формой клещевого энцефалита не определялся, либо встречался в следовых количествах с тенденцией к исчезновению, при менингоэнцефалитической форме выявлено повышение его уровня.

ИЛ-10, как и другие противовоспалительные цитокины, продуцируется позднее. Он находится в антагонистических взаимоотношениях с ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-1. Известно, что ИЛ-10 снижает антигенпрезентирующую функцию моноцитов за счет уменьшения экспрессии молекул II класса главного комплекса гистосовместимости и блокирования молекулы B7, участвующей в активации Т-клеток.

Целью настоящего исследования явилось изучение активности цитокинов при различных клинических формах клещевых нейроинфекций у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследовано 67 клинических случаев острых клещевых нейроинфекций у детей, находившихся на лечении в Клинике неврологии КемГМА в

период эпидемических сезонов 2004-2006 гг. Средний возраст пациентов составил 10,2 ± 0,5 года (от 1 до 15 лет). Этиологическая структура представлена клещевым энцефалитом (40,3 %), иксодовым клещевым боррелиозом (47,8 %) и их сочетанием (11,9 %). Среди клинических вариантов клещевого энцефалита преобладала лихорадочная форма – 19,4 %, менингеальная – 14,9 %, очаговая форма – 6 %. В структуре иксодового клещевого боррелиоза преобладал общеинфекционный синдром (41,8 %), локальные формы встречались в 6 % случаев. Микст-инфекция протекала в виде лихорадочной и менингеальной форм (8,9 % и 3 %, соответственно).

Определение специфических антител (IgG, IgM) к B. burgdorferi в парных сыворотках крови проводилось методом ИФА (ELISA) при помощи стандартных диагностических наборов. Антитела к вирусу клещевого энцефалита определялись в реакции РТГА с антигеном вируса и методом ИФА. Определение концентрации цитокинов (ИФН-α, ИФН-γ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) в сыворотке крови проводили с использованием коммерческих тест-систем согласно инструкциям, прилагаемым к диагностическим наборам. Учет результатов производили на иммуноферментном анализаторе «Униплан». Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в пикограммах на миллилитр (pg/ml).

Забор материала (сыворотка крови, ликвор) для проведения серологических реакций и определения концентрации цитокинов осуществлялся в период разгара клинических проявлений (в первые 3 дня болезни) и на 16-18 день. Окончательный диагноз подтверждался комплексной экспертной комиссией с учетом эпидемиологического анамнеза, результатов иммунологических реакций, клинических особенностей и данных ликворологических исследований у больных менингеальными формами.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых доноров, отрицавших факт присасывания клеща.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием корреляционного анализа. Достоверность различий показателей определялась с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлено, что ИФН-α в сыворотке крови контрольной группы присутствовал в низких концентрациях, в среднем 0,01 ± 0,001 pg/ml. При иксодовом клещевом боррелиозе в виде общеинфекционного синдрома отмечено значительное повышение данного показателя у 78 % больных (43,3 ± 13,6 pg/ml), с тенденцией к последующему снижению в периоде ранней реконвалесценции. У 28 % больных при низких значениях ИФН-α в первые дни заболевания отмечено его многократное повышение в динамике. При лихорадочной и менингеальной формах клещевого энцефалита данный показатель повышался незначительно (до 1,1 ± 0,2 pg/ml), и в динамике достоверно не изменялся. Подобная блокада интерфероногенеза выявлена Г.П. Ивановой [23], сохранялась и в периоде реконвалесценции, что может свидетельствовать о нарушении факторов иммунной защиты при развитии хронических форм инфекции.

При сочетанной инфекции выявлено наиболее высокое содержание в крови ИФН-α (15,8 ± 3,2 pg/ml, $p < 0,05$) с первых дней болезни, причем более выраженное при лихорадочной форме, в отличие от менингеальной. Необходимо отметить, что максимальная концентрация ИФН-α выявлена в остром периоде клещевых инфекций, протекавших с поражением нервной системы. Так, при менингоэнцефалите концентрация цитокина составляла в среднем 15,1 ± 3,2 pg/ml без достоверных изменений в динамике. В случаях регионарной нейропатии при иксодовом клещевом боррелиозе, несмотря на слабую выраженность общеинфекционных проявлений, отмечено повышенное содержание ИФН-α до 4,5 ± 1,1 pg/ml.

Известно, что вирусы обладают способностью самостоятельно индуцировать систему ИФН, играющей роль естественных индукторов. По существующим на сегодняшний день представлениям, активация специфического противовирусного иммунного ответа с участием ИФН-γ как важного иммунорегуляторного цитокина с последующим уничтожением инфицированных клеток с помощью активированных Т-лимфоцитов является ключевым моментом противовирусной защиты макроорганизма [15]. Доминирующую позицию среди неспецифических защитных противовирусных реакций иммунной системы занимает ИФН-γ. Динамика данного показателя была различной в зависимости от этиологии и клинической формы болезни. При общеинфекционном синдроме боррелиозной этиологии отмечено значительное повышение содержания ИФН-γ в крови в сравнении с группой контроля (194 ± 35,4 pg/ml и 37,3 ± 6,4 pg/ml, соответственно), со снижением в динамике до 135 ± 24,6 pg/ml. При лихорадочной форме клещевого энцефалита концентрация ИФН-γ достоверно не отличалась от нормы и составляла в среднем 55,6 ± 9,2 pg/ml, без динамики в течение острого периода заболевания.

Максимальная концентрация цитокина выявлена при локальных формах клещевого боррелиоза в виде кольцевидной мигрирующей эритемы и регионарной нейропатии – 463,6 ± 25,8 pg/ml. Повышение концентрации ИФН-γ выявлено также

при сочетанной инфекции, протекавшей в виде лихорадочной и менингеальной форм, и в случае серозного менингита вирусной этиологии (237,5 ± 13,6 pg/ml), со снижением данных показателей до нормальных значений в динамике. Выявленные высокие значения концентрации ИФН-γ в период разгара заболевания являются прогностически благоприятными. При очаговой форме клещевого энцефалита повышение концентрации ИФН-γ было менее выраженным (87,9 ± 22,1 pg/ml), что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [24].

Выявлено, что при иксодовом клещевом боррелиозе в виде общеинфекционного синдрома уровень концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови составлял 305,4 ± 15,9 pg/ml, что свидетельствует о повышении данного показателя относительно нормы (251,3 ± 0,5), и снижался по мере регресса симптомов общей интоксикации, составляя в динамике заболевания 281,5 ± 0,5 pg/ml. При лихородачной форме клещевого энцефалита уровень ИЛ-6 не отличался от данного показателя в контрольной группе на всем протяжении болезни ($p > 0,05$).

При клещевом энцефалите, протекающем в виде менингеальной формы, выявлено повышение уровня ИЛ-6 до 260,2 ± 9,4 pg/ml ($p > 0,05$), со снижением данного показателя в динамике до нормальных значений. Менингоэнцефалитическая форма клещевого энцефалита протекала на фоне нормальных показателей содержания ИЛ-6 (252,0 ± 0,6 pg/ml). Отличительной чертой очаговой формы клещевого энцефалита явилось увеличение концентрации данного цитокина в динамике до 281,3 ± 1,4 pg/ml ($p < 0,05$).

При лихорадочной форме сочетанной инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза уровень ИЛ-6 повышался более значительно, составляя 311,4 ± 16,7 pg/ml ($p < 0,05$), и впоследствии снижался до 267,5 ± 11,1 pg/ml, не достигая нормальных значений ($p > 0,05$). Полученные нами данные согласуются с работой А.В. Тимофеева с соавт. [22], в результате которой ИЛ-6 в сыворотке больных лихорадочной формой клещевого энцефалита не определялся, либо встречался в следовых количествах с тенденцией к исчезновению, с повышением его уровня при менингоэнцефалитической форме.

Анализ данных, полученных Г.М. Игнатьевым [9], свидетельствует о том, что при развитии экспериментальной инфекции клещевого энцефалита динамика концентраций цитокинов зависит от дозы инфицирования. Высокие концентрации ИЛ-6, которые можно было бы расценивать как часть компенсаторной реакции, направленной на ингибирование ФНО-α, при определенных значениях могут давать нейротоксичный эффект. Таким образом, повышение содержания ИЛ-6 в крови может быть расценено как прогностически неблагоприятный признак, соответствующий наиболее тяжелому течению болезни с очаговым поражением нервной системы [25].

Лихорадочная форма клещевого энцефалита в разгар болезни характеризовалась снижением концентрации ИЛ-8, в сравнении с группой контроля (99,8 ± 22,7 pg/ml) и составляла 40,6 ± 4,3 pg/ml, с незначительным ($p > 0,05$) повышением в динамике до 53,9 ± 2,1 pg/ml. Подобные результаты получены в группе больных менингеальной и очаговой формами клещевого энцефалита.

В группе больных иксодовым клещевым боррелиозом в виде общеинфекционного синдрома в первые дни болезни отмечено повышение данного показателя до 180,3 ± 47,5 pg/ml. В динамике заболевания у большинства больных концентрация ИЛ-8 увеличивалась, обратно коррелируя с выраженностью клинических проявлений общеинфекционного синдрома ($r = 0,7$, $p < 0,05$).

При сочетанной инфекции концентрация ИЛ-8 снижалась в динамике. Однако статистически значимой разницы показателей не обнаружено ($p > 0,05$). Учитывая вариабельность исходной концентрации цитокина (от 16,2 до 251,4 pg/ml), диагностически и прогностически значимой представляется определение его продукции в динамике заболевания.

Таким образом, полученные нами данные также свидетельствуют об угнетении продукции ИЛ-8 при клещевом энцефалите и более сохранной провоспалительной активности при иксодовом клещевом боррелиозе, что согласуется с исследованиями, проведенными Н.В. Крыловой с соавт. [13]. При микст-инфекции отмечается иммунный дисбаланс, причем направленность иммунопатологических изменений аналогична таковой при клещевом энцефалите, что согласуется с полученными ранее данными о доминировании клещевого энцефалита при клещевых микст-инфекциях [26].

Концентрация ИЛ-10 в контрольной группе составила 1,4 ± 0,4 pg/ml. При лихорадочной и менингеальной формах клещевого энцефалита уровень ИЛ-10 повышался незначительно, составляя 2,7 ± 0,4 pg/ml и 3,6 ± 0,7 pg/ml, соответственно, и в динамике несколько снижался (2,3 ± 0,7 и 1,9 ± 0,9 pg/ml, соответственно, $p > 0,05$). Острый период иксодового клещевого боррелиоза протекал на фоне повышения уровня ИЛ-10 до 16,5 ± 3,7 pg/ml ($p < 0,05$) снижаясь в динамике заболевания до 2 ± 0,1 pg/ml и приближаясь к нормальным значениям.

Микст-инфекции также отличались увеличением концентрации ИЛ-10 в первые дни болезни (10,8 ± 2,7 pg/ml, $p < 0,05$), с последующим снижением до 5,2 ± 0,5 pg/ml, не достигая нормальных значений ($p < 0,05$). В случаях менингоэнцефалитической формы клещевого энцефалита в

первые дни болезни уровень ИЛ-10 незначительно превышал норму ($2,4 \pm 0,5$ pg/ml, $p > 0,05$), однако с увеличением его концентрации в динамике до $15,8 \pm 1,7$ pg/ml.

Таким образом, недостаточная, несвоевременная или неконтролируемая активация системы противовоспалительных медиаторов не способна ликвидировать имеющийся цитокиновый дисбаланс и может нанести вред за счет патологических эффектов системных воспалительных реакций. Данная закономерность наблюдалась нами при очаговой форме клещевого энцефалита, когда показатель концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови нарастал в динамике заболевания на фоне выраженного и прогрессирующего системного воспалительного процесса.

ВЫВОДЫ

Максимальная концентрация ИФН-α выявлена в остром периоде клещевых инфекций, протекавших с поражением нервной системы, что можно использовать при прогнозировании течения заболевания.

Выявленные низкие показатели концентрации ИФН-γ в разгар болезни, а также снижение данного показателя в динамике характерны для очаговой формы клещевого энцефалита.

Повышение уровня концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови больных клещевыми инфекциями может служить маркером возможного развития тяжелых форм заболевания с поражением нервной системы.

Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-8 в разгар заболевания вариабелен, что требует определения его в динамике. При клещевом энцефалите происходит угнетение цитокининдуцирующей функции в большей степени, по сравнению с иксодовым клещевым боррелиозом.

Повышение уровня концентрации цитокина ИЛ-10 в динамике заболевания выявлено при очаговой форме клещевого энцефалита, что свидетельствует о недостаточной и несвоевременной активации противовоспалительных медиаторов воспаления.

Выявленные иммунопатогенетические особенности различных проявлений клещевых инфекций могут быть использованы для прогнозирования течения заболевания на ранних этапах инфекции с целью своевременного проведения соответствующей терапии и предупреждения хронизации процесса.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Васильева, Ю.П. Клинико-иммунологические критерии хронизации иксодового клещевого боррелиоза у детей /Ю.П. Васильева: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003.
2. Коренберг, Э.И. Комплексный подход к изучению и профилактике инфекций, передающихся иксодовыми клещами /Коренберг Э.И. //Эпидемиол. и вакцинопрофил. – 2003. – №2. – С. 32-36.
3. Коренберг, Э.И. Изучение и профилактика микстинфекций, передающихся иксодовыми клещами /Коренберг Э.И. //Вестн. РАМН. – 2001. – № 11. – С. 41-45.
4. Dobler, G. Tick-Borne Encephalitis situation in Kemerovo, Siberia /Dobler G., Poponnikova T., Gniel D. //TBE, a European Health Challenge: 8th Symp. of the Intern. Scient. Working Group on Tick-Borne Encephalitis (ISW). – Mьnchen, 2006.
5. Жукова, О.Б. Молекулярные механизмы нарушения апоптоза лимфоцитов при хронической вирусной инфекции /Жукова О.Б. //Бюлл. сиб. мед. – 2006. – № 3. – С. 19-25.
6. Иммунопатогенетические аспекты развития поражений нервной системы при клещевых инфекциях у детей /Попонникова Т.В., Бедарева Т.Ю., Вахрамеева Т.Н. и др. //Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 54-58.
7. Воробьева, Н.Н. Клинические варианты иксодовых клещевых боррелиозов в остром периоде заболевания /Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н. //Мед. паразитол. паразит. болезни. – 2003. – № 4. – С. 3-7.
8. Энцефалиты, вызванные вирусом клещевого энцефалита и боррелиями, у детей /Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н. и др. //Эпидемиол. и инф. бол. – 2006. – № 3. – С. 36-41.
9. Игнатьев, Г.М. Активность цитокинов при иммунизации вакциной против клещевого энцефалита в эксперименте /Игнатьев Г.М., Отрашевская Е.В., Воробьева М.С. //Вопр. вирусол. – 2003. – № 2. – С. 22-25.
10. Черешнев, В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов /Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. //Мед. иммун. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 361-368.
11. Носик, Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях /Носик Н.Н. //Вопр. вирусол. – 2000. – № 1. – С. 4-10.
12. Ковальчук, Л.В. Хемокины – новое семейство цитокинов, регулирующих миграцию лейкоцитов /Ковальчук Л.В., Сайгитов Р.Т. //Журн. микроб., эпид. и иммунол. – 2000. – № 1. – С. 90-94.
13. Крылова, Н.В. Продукция цитокинов лейкоцитами крови, инфицированной дальневосточными штаммами вируса клещевого энцефалита /Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Майстровская О.С. //Журн. микробиол., эпид. и иммунобиол. – 2006. – № 3. – С. 95-99.
14. Козлов, С.С. Лайм-боррелиоз в северо-западном регионе России /С.С. Козлов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 1999.
15. Молекулярные и клеточные основы патогенеза клещевого энцефалита /Насырова Р.Ф., Рязанцева Н.В., Жукова Н.Г. и др. //Бюлл. сиб. мед. – 2006. – Прилож. – С. 42-51.
16. Конькова, А.Б. Медико-биологические эффекты нитроксид-молекулы в патогенезе клещевого менингоэнцефалита /Конькова А.Б., Ратникова Л.И. //Эпидемиол. и инф. бол. – 2004. – № 3. – С. 25-28.
17. Симакова, А.И. Оценка уровня TNF-a у больных с разными формами иксодовых клещевых боррелиозов в Приморском крае /Симакова А.И., Мандракова Н.В., Маркелова Е.В. //Мед. иммунол. – 2003. – Т. 5, № 3-4. – С. 322.
18. Маянский, Н.А. Каспазонезависимый механизм апоптоза нейтрофилов: апоптогенный эффект туморнекротического фактора α /Маянский Н.А. //Иммунол. – 2002. – №1. – С. 15-17.

19. Потапнев, М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами /Потапнев М.П. //Иммунол. – 2002. – № 4. – С. 237-243.
20. Титов, В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литер.) /Титов В.Н. //Клин. лаб. диагн. – 2003. – № 12. – С. 3-10.
21. Poponnikova, T.V. Clinical aspects of tick-borne mixed infection in Siberian children /Poponnikova T.V., Pinevich O.S. //IX Int. Jena Symp. on Tick-borne Diseases. – 2007. – P. 158.
22. Изучение связи тяжести течения заболевания с концентрацией ИЛ-2 и ИЛ-6 в сыворотках крови больных клещевым энцефалитом /Тимофеев А.В., Кондратьева Я.Ю., Орловский В.Г. и др. //Тер. архив. – 2002. – № 11. – С. 22-23.
23. Иванова, Г.П. Разработка клинико-лабораторной диагностики и лечения иксодового клещевого боррелиоза у детей /Г.П. Иванова: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1998.
24. Моргацкий, Н.В. Иммунопатогенетические особенности клещевого энцефалита у детей и новые подходы к терапии /Моргацкий Н.В., Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. //Мед. иммун. – 2007. – Т. 9, № 2-3. – С. 235-236.
25. Ратникова, Л.И. Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита /Ратникова Л.И., Тер-Багдасарян Л.В., Миронов И.Л. //Эпидемиол. и инф. бол. – 2002. – № 5. – С. 41-46.
26. Попонникова, Т.В. Современные особенности клещевых микст-инфекций у детей /Попонникова Т.В., Пиневич О.С. //Сиб. консил. – 2006. – С. 69-72.

БЕДАРЕВА Т.Ю., ПОПОННИКОВА Т.В., БАРДАНОВА В.С.
Кемеровская государственная медицинская академия,
Кемеровская областная клиническая больница,
г. Кемерово

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 И РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 ПРИ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

High concentrations and further increasing of IL–1Ra in blood serum during the acute period are found out and it can be taken as criteria of prognosis of developing of focal forms of tick–borne neuroinfection.

Проблеме клещевых инфекций в настоящее время придается особое значение в связи с их широким распространением и тяжестью клинического течения. Несмотря на проводимое клиническое и экспериментальное изучение данной проблемы, патогенетические механизмы раскрыты недостаточно. В настоящее время не вызывает сомнений, что восприимчивость организма к инфекции определяется совокупностью нескольких факторов: патогенностью инфекционного агента, факторами окружающей среды и состоянием иммунной системы (Насырова Р.Ф. с соавт., 2006). Роль цитокинов в иммунопатогенезе клещевых нейроинфекций у детей находится на начальной стадии изучения.

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) – соединение, выделяемое при антигенной стимуляции моноцитами, макрофагами и другими антигенпрезентирующими клетками. Его действие в основном направлено на Т-хелперы и макрофаги. ИЛ-1 стимулирует гепатоциты, благодаря чему в крови возрастает концентрация белков, получивших наименование реактантов острой фазы, так как их содержание всегда увеличивается в острую фазу воспаления. К таким белкам относятся фибриноген, С-реактивный белок, α_1-антитрипсин и др. Белки острой фазы воспаления играют важную роль в репарации тканей, связывают протеолитические ферменты, регулируют клеточный и гуморальный иммунитет. ИЛ-1 дает как локальный эффект (секретируемый эндотелиоцитами, принимает участие в формировании клещевой мигрирующей эритемы), так и системный, участвуя в развитии острофазного ответа. Равновесие между продукцией, экспрессией и ингибицией синтеза белков семейства ИЛ-1 играет одну из ключевых ролей в развитии, регуляции и исходе воспалительного процесса. У носителей генетически обусловленного перевеса в сторону ИЛ-1β воспаление протекает более остро, у носителей генетически обусловленного перевеса в сторону выработки ИЛ-1Ra воспалительный процесс более продолжителен, что может явиться причиной хронизации воспаления (Громова А.Ю., Симбирцев А.С., 2005).

Целью настоящей работы явилось изучение участия ИЛ-1 и ИЛ-1Ra в иммунопатогенезе клещевых нейроинфекций у детей.

Материалом для исследования явилась сыворотка крови 67 больных острыми клещевыми нейроинфекциями, находившихся на лечении в Клинике неврологии КемГМА в период эпидемических сезонов 2004-2006 гг. Средний возраст пациентов составил 10,2 ± 0,5 лет (от 1 до 15 лет). Этиологическая структура представлена клещевым энцефалитом (40,3 %), иксодовым клещевым боррелиозом (47,8 %) и их сочетанием (11,9 %). Клещевой энцефалит в 19,4 % случаев протекал в виде лихорадочной формы, в 14,9 % случаев – менингеальной, в 6 % случаев – очаговой формы. В структуре иксодового клещевого боррелиоза преобладал общеинфекционный синдром (41,8 %), локальные формы – в 6 % случаев. Сочетанная инфекция протекала в виде лихорадочной и менингеальной форм (8,9 % и 3 %, соответственно).

Определение специфических антител (IgG, IgM) к B. burgdorferi в парных сыворотках крови проводилось методом ИФА (ELISA) при помощи стандартных диагностических наборов. Антитела к вирусу клещевого энцефалита определялись в реакции РТГА с антигеном вируса и методом ИФА. Определение концентрации цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-1Ra в сыворотке крови проводили с использованием коммерческих тест-систем согласно инструкциям, прилагаемым к диагностическим наборам. Забор материала (сыворотка крови, СМЖ) для проведения серологических реакций и определения концентрации цитокинов осуществлялся в период разгара клинических проявлений (в первые 3 дня болезни) и через 10-14 дней. Окончательный диагноз подтверждался комплексной экспертной комиссией с учетом эпидемиологического анамнеза, результатов иммунологических реакций, клинических особенностей и данных ликворологических исследований у больных менингеальными формами. Контрольную группу составили 30 практически здоровых доноров, отрицавших факт присасывания клеща. Статистическая обработка результа-

тов проводилась с использованием корреляционного анализа. Достоверность различий показателей определялась с помощью t-критерия Стьюдента.

В результате проведенного исследования максимальное увеличение концентрации ИЛ-1α выявлено у больных лихорадочной формой ИКБ (430,5 ± 231,7) со снижением к моменту клинического выздоровления (127,9 ± 112,5) ниже уровня контрольной группы (273,1 ± 102,9). Лихорадочная форма КЭ у детей характеризовалась снижением уровня ИЛ-1α (183 ± 157) в остром периоде и незначительным увеличением в динамике заболевания (196 ± 102, $p > 0,05$). При менингоэнцефалитической форме КЭ выявлено изменение цитокинового профиля в виде чрезмерного снижения ИЛ-1α (132,9 ± 98,6), с незначительным повышением в динамике, не достигающим уровня контрольной группы (142,9 ± 121,1).

Увеличение уровня концентрации IL-1Ra выше показателей контрольной группы (20 ± 12,4) выявлено у всех больных. При этом максимальные данные получены у пациентов, имеющих лихорадочную форму сочетанной инфекции (клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз) (4619,9 ± 81,5) и при менингоэнцефалитической форме КЭ (4869,3 ± 112,1), с незначительным повышением в динамике заболевания ($p > 0,05$). При лихорадочной форме КЭ выявлено повышение уровня данного цитокина в разгар болезни (2710,5 ± 120,4) и снижение его в периоде ранней реконвалесценции (467,9 ± 234,8). Однако при менингеальной форме КЭ отмечалось увеличение концентрации в динамике заболевания (3493,2 ± 394,6 и 3876,5 ± 649,6, соответственно).

Таким образом, выявленные высокие значения концентрации ИЛ-1Ra в сыворотке крови в первые дни заболевания, а также увеличение данного показателя в динамике могут служить критерием прогнозирования развития очаговой формы клещевой нейроинфекции.

Снижение ИЛ-1 в период разгара с повышением в динамике заболевания, не достигающим уровня нормальных значений, выявлено у больных с очаговым поражением нервной системы. Повышение концентрации ИЛ-1 в первые дни заболевания со снижением в периоде реконвалесценции характерно для доброкачественного течения клещевых нейроинфекций.

БЕЗРУКОВА (ГАМОВА) Е.Г., ПОГОДИНА В.В.,
ЛЕВИНА Л.С., КАРАНЬ Л.С.[1], МАЛЕНКО Г.В.
ГУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН,
[1]ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ,
г. Москва

ИЗУЧЕНИЕ ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ БОЛЕЗНИ

Этиологическое значение особенностей генома вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) представляет интерес применительно не только к острым формам болезни, но и к хроническому клещевому энцефалиту (ХКЭ). Были исследованы вирусологические и генетические свойства 7 штаммов, выделенных от больных ХКЭ в разные годы на разных территориях. Генотипирование методами анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, гибридизационно-флуоресцентной детекции с генотип-специфическими зондами и секвенирования показало, что 2 из них относятся к дальневосточному подтипу ВКЭ, 4 – к сибирскому. Клон А-67 штамма Айна/1448 содержал последовательности, характерные для сибирского и европейского генотипов, и 1 штамм представлял собой смесь сибирского и европейского подтипов ВКЭ.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, хронический клещевой энцефалит, генотипирование.

Ethiological role of peculiarities of tick-borne encephalitis virus (TBEV) genome is of interest either to acute disease or chronic tick-borne encephalitis (CTBE). Virological and genetic properties of 7 strains of different years, isolated from patients with CTBE in different areas were studied. Genotyping with analysis of restriction fragment length polymorphism, polymerase chain reaction using genotype-specific probes with hybridization-fluorescence detection and determination of nucleotide sequences showed, that 2 of them belong to Far-Eastern TBEV subtype, 4 belong to Siberian subtype. Strain's Aina/1448 clone A-67 included typical regions of Siberian and Western subtypes and 1 strain was a mixture of Siberian and Western TBEV subtypes.

Key words: tick-borne encephalitis virus, chronic tick-borne encephalitis, genotyping.

Хронический клещевой энцефалит (ХКЭ) является одним из неблагоприятных исходов инфицирования человеческого организма вирусом клещевого энцефалита (ВКЭ). У 15-20 % переболевших острыми формами клещевого энцефалита (КЭ) наблюдаются остаточные явления поражения центральной нервной системы [1], и в 3-11 % случаев прогредиентное течение инфекции проявляется хроническим КЭ [2]. В 4 % случаев КЭ дебютирует непосредственно хроническим течением, без манифестного острого периода [3]. Особый интерес представляет роль различных подтипов ВКЭ в этиологии разных клинических форм заболевания КЭ [4], в частности, не только острого, но и хронического КЭ. Для изучения этого вопроса в лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов ГУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН была подобрана коллекция штаммов, выделенных от больных хроническим КЭ в разные годы на разных территориях (табл. 1).

Клинические данные и условия выделения вируса приведены:

- по материалам диссертации М.П. Чумакова и описанию вспышки КЭ на Волховском фронте: штаммы Тройник, Хромов [5, 6];
- по данным Р.А. Мейеровой [7], которая изучала клинику хронического КЭ в Иркутской области, в том числе наблюдала больных, от которых были изолированы перечисленные выше штаммы;
- по данным Н.Н. Краминской, Р.А. Мейеровой и Р.Р. Живоляпиной [8, 9, 10], выделивших штаммы Айна/1448, 41/65, 45/69, 592 и 3 от больных хроническим КЭ;
- клоны штамма Айна/1448 были выделены Г.В. Корешковой и В.В. Погодиной, описаны В.В. Погодиной и др. [11];
- диагноз, приведенный авторами, оставлен без изменений.

КЛИНИКО-ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Штамм Тройник относится к самым первым штаммам ВКЭ, описанным М.П. Чумаковым при хроническом течении болезни [5]. Выделен от

Таблица 1
Сведения об изученных штаммах и клонах

Наименование штамма	Изоляция		Сведения о больном				
	Территория	Год	Возраст больных	Срок появления симптомов хронизации	Срок изоляции вируса	Клинический материал	Клиническая форма
Тройник (Т-к)	Свердловская обл.	1940	6 лет	1 мес	1 мес	Кровь	ХКЭ, кожевниковская эпилепсия
Хромов	Ленинградская обл., Волховский фронт	1943	47 лет	4 мес	6 мес	Кровь, ликвор, мозг	Хроническая рецидивирующая форма, летальный исход
Айна/1448	Иркутская обл.	1963	11 лет	мес	108 дней	Ликвор	ХКЭ, кожевниковская эпилепсия
Клон А-54	--//--	--//--	--//--	--//--		--//--	--//--
Клон А-64	--//--	--//--	--//--	--//--		--//--	--//--
Клон А-67	--//--	--//--	--//--	--//--		--//--	--//--
41/65 (Irkutsk-41)	Иркутская обл.	1965	18 лет	3 мес	237 дней	Кровь	ХКЭ, полиоэнцефаломиелит, кожевниковская эпилепсия, летальный исход
45/69	Иркутская обл.	1969	33 года	3 года	3 года	Кровь	Сирингомиелия
592 (Primorye-592)	Приморье	1966	21 год	2 мес	15 мес	Ликвор	ХКЭ, полиоэнцефаломиелит, кожевниковская эпилепсия
3/65	Тюмень	1964	24 года	неизвестен	13 мес	Кровь	ХКЭ, менингоэнцефалит

больного Т., 6 лет, который заболел 27.05.1940 г. Кровь была взята 28.06.1940 г., незадолго до этого у пациента появились клонические подергивания в мышцах паретичных конечностей, а затем типичные признаки кожевниковской эпилепсии. Был доставлен в Свердловскую детскую больницу с явлениями остаточного менингоэнцефалита и правостороннего гемипареза. Диагноз: Хронический КЭ, кожевниковская эпилепсия.

Из крови, взятой через 1 месяц и 1 день после начала заболевания у больного Т., был выделен штамм Тройник. Штамм был лиофилизирован в 1941 г. и сохранялся в течение 64 лет. В 2005-2006 гг. были изучены его свойства. В ряде опытов штамм Тройник проявил высокую цитопатогенную (9,76 $ТЦД_{50}$/мл) и бляшкообразующую (1×10^8 БОЕ/мл) активность. Штамм Тройник давал гетерогенную популяцию бляшек диаметром от 1 до 3 мм. В конечных разведениях бляшки появлялись на 10-е сутки, варьируя в размерах от 1 до 2,5 мм. Титр гемагглютинирующего антигена в культуральной жидкости был 1 : 8. При интрацеребральном заражении штаммом Тройник белых мышей инкубационный период составил 4-5 дней. Штамм проявил высокую вирулентность для сирийских хомяков: наступала гибель 100 % животных при средней продолжительности жизни (СПЖ), равной 9,3 дня.

Штамм Хромов выделен в 1943 г. М.П. Чумаковым от умершего пациента, заболевшего во время вспышки КЭ на Волховском фронте. Хромов, артиллерист, 47 лет, заболел 13.05.1943 г. Внезапно поднялась температура, появились озноб, головная боль и паралич правой руки. Лихорадочный период продолжался 10 дней. Спустя 4 месяца после начала заболевания к параличу правой руки присоединились парез левой руки, атрофия мышц плечевого пояса, синдром Горнера.

05.10.1943 г. (на пятый месяц болезни) начали развиваться новые неврологические симптомы коркового, подкоркового и стволового происхождения. Больной в тяжелом состоянии поступил в клинику ВИЭМ с жалобами на слепоту и боль в правой руке. При объективном исследовании отмечены истощение, психомоторное возбуждение, тремор, атрофия мышц плечевого пояса, повышение тонуса разгибателей, повышение сухожильных рефлексов, дисфазия, снижение памяти и когнитивных процессов. Осмотр окулиста выявил расстройства аккомодации и конвергенции и отсутствие изменений на глазном дне.

С 07.10.1943 г. (шестой месяц от начала заболевания) зрение начало восстанавливаться, но появился симптом Бабинского, 24.10.1943 г. отмечено ухудшение состояния: нарастала общая слабость, появился энурез, эпизоды нарушения сердечной деятельности и дыхания, по всей видимости, бульбарной природы, акроцианоз.

При явлениях нарастающей сердечной слабости скончался 09.11.1943 г., через 6 месяцев пос-

ле начала заболевания. Патологоанатомическое и гистологическое исследования выявили признаки энцефаломиелита, полнокровие внутренних органов и катаральную бронхопневмонию, возможно, застойного происхождения. Диагноз: Хронический рецидивирующий клещевой полиоэнцефаломиелит.

Из секционных материалов, головного и спинного мозга и крови больного Хромова были выделены 5 штаммов ВКЭ, которые были лиофилизированы в 1944-1945 гг. Попытки восстановить вирус после 61-62 лет хранения оказались безуспешными, несмотря на многократные пассажи в культуре клеток СПЭВ и на белых мышах. Однако методом ПЦР в исследуемом лиофилизированном материале была выявлена РНК ВКЭ.

Больная **Айна М.**, 11 лет, имя которой присвоено серотипу вируса КЭ, открытому в Восточной Сибири, проживала в селе Олой Эхирит-Булагатского района Иркутской области. 17.05.1963 г. перенесла грипп, 25 мая была в лесу, но присасывание клещей категорически отрицала. 06.06.1963 г. появились резкие головные боли, рвота, сонливость, слабость правых конечностей. Было проведено лечение, и в августе пациентка была выписана с остаточным парезом и постоянными тонико-клоническими судорогами в правой руке. В октябре (на пятый месяц болезни) присоединилась дисфазия, а в декабре (седьмой месяц болезни) пациентка поступила в клинику нервных болезней с усилением гиперкинезов, афазией и появлением эпилептоидных припадков, что было расценено как первый рецидив КЭ.

Второй рецидив отмечен в 1965 г. — к гиперкинезам присоединились миатрофии, ригидность мышц и нистагм. В январе 1968 г. в Институте нейрохирургии им. А.Л. Поленова больной произведена левосторонняя диатермогемиталамотомия, но улучшение оказалось непродолжительным, и в 1968 г. (на пятом году от начала заболевания) наступил третий рецидив: усилился тремор правой ноги, появились аритмичные гиперкинезы в мышцах плечевого пояса и статодинамический тремор головы по типу «нет-нет».

Заболевание длилось 21 год, все это время тремор сохранялся, эпилептоидные припадки наблюдались раз в 2-3 года, однако изменений личности и снижения интеллекта не отмечалось. Диагноз: Хронический КЭ, кожевниковская эпилепсия (наблюдение Р.А. Мейеровой [7]).

В лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов ГУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова были исследованы вирусологические свойства штамма Айна/1448 и выделенных из данного штамма клонов [11, 12]. В реакции бляшкообразования штамм Айна проявил высокую активность, титр 7×10^{10} БОЕ/мл. При интрацеребральном введении вируса в мозг обезьян макак резус и яванских макак заболевание в 100 % протекало по типу острого энцефалита с инкубационным периодом 4-6 дней; болезнь заканчивалась летально до 11 дня. Наибольшее содержание вируса отмечалось в ткани головного и спинного мозга. У обезьян, инфицированных подкожно, никаких клинических проявлений КЭ не наблюдалось, независимо от того, вводился или нет циклофосфан. Несмотря на это, на 5-6 дни после заражения в ткани ЦНС удалось обнаружить ВКЭ. У 66,67 % обезьян была установлена персистенция ВКЭ, и в мозге выявлены морфологические признаки хронически текущего процесса. Изоляты персистирующего штамма Айна/1448 обладали патогенностью для мышей, вызывали ЦПД в культуре СПЭВ и образовывали бляшки диаметром 1,2-2,5 мм. Гибель хомяков наступала в 12,6 % при СПЖ, равной 437 дням.

Клонированные линии штамма Айна/1448 (клоны) А-54, А-64 и А-67 были выделены Г.В. Корешковой путем 3-кратного выделения бляшек с последующим пассированием вируса в культуре клеток СПЭВ и на мышах. Клоны различались по культуральным свойствам и вирулентности. При заражении хомяков клонами А-54 и А-64 гибель наступала у 50 % животных, при заражении клоном А-67 — у 75 % животных. Также были выделены 9 клонов путем однократного клонирования в культуру ВНК. Эти клоны вызывали слабую деструкцию клеточного монослоя: +/++. 7 клонов из 9 оказались патогенными для белых мышей при интрацеребральном заражении.

Штамм 41/65 изолирован от больной З. в 1965 г. на 237-й день заболевания. Студентка лесотехнического техникума, 18 лет, во время прохождения летней практики в 1964 г. в Усть-Удинском районе Иркутский области многократно подвергалась нападениям клещей. Заболела остро 15.06.1964 г.: поднялась температура до 40-41°С, была потеря сознания, неоднократная рвота, судороги. В районной больнице был введен гаммаглобулин. В тяжелом состоянии, с правосторонним гемипарезом, афазией, парезом взора вправо, двусторонним птозом и контрактурами больная переведена из Усть-Удинской больницы в областную больницу с диагнозом: Клещевой энцефалит. Отмечались сонливость, заторможенность.

С первых чисел июля (приблизительно 2-3 недели от начала заболевания) состояние больной улучшилось. Через 5 недель от начала болезни пациентка начала ходить, хотя при ходьбе отмечались клонические судороги в правых верхней и нижней конечностях. Появились элементы кожевниковской эпилепсии. Правой рукой больная владеть не могла, и была вынуждена фиксировать ее другой рукой или прижимать к туловищу. В сентябре (3-й месяц от начала заболевания) усилился гиперкинез правых конечностей, наблюдался эпилептиформный приступ, выявилась атрофия

шейных мышц, в силу чего появился симптом «свислой головы». Парез правой руки перешел в паралич, тремор сохранялся, повисла правая стопа, появился симптом «когтистой лапы», тонус всех мышц был повышен по пирамидному типу.

В 1965 г. больную перевели в клинику нервных болезней. После курса лечения гиперкинезы и гипертонус мышц несколько уменьшились. Вместе с тем, ярко проявились признаки органической истерии: повышенная эмоциональность, демонстративность, попытки самоповреждения, насильственный смех и плач. 16.02.1965 г. пациентка заболела ангиной, затем присоединился плеврит. Общее состояние резко ухудшилось: появились птоз и феномен «головы куклы». На седьмом месяце болезни, при нарастании явлений бульбарного паралича, наблюдался летальный исход. Диагноз: Хронический КЭ, полиоэнцефаломиелит, кожевниковская эпилепсия.

При заражении обезьян интрацеребрально штамм 41/65 вызывал острый энцефалит с инкубационным периодом 2-7 дней и летальным исходом до 11 дня наблюдения. Наибольшее содержание вируса отмечалось в ткани головного и спинного мозга, а также печени и почках. При заражении под кожу инфекция протекала бессимптомно. При заражении под кожу и 2-кратном введении циклофосфана также наблюдалось бессимптомное течение инфекции. Несмотря на это, на 5-6 дни после заражения в ткани ЦНС и почки удалось обнаружить ВКЭ. У 60 % обезьян была установлена персистенция ВКЭ. Изоляты персистирующего штамма 41/65 обладали патогенностью для мышей, вызывали ЦПД в культуре СПЭВ и образовывали бляшки диаметром 1,2-2,5 мм. В реакции бляшкообразования штамм 41/65 проявил высокую активность, титр $0,6 \times 10^8$ БОЕ/мл. В опытах на хомяках инфекция в основном протекала субклинически, процент гибели составлял 16,6 % при СПЖ, равной 122,4 дней.

Штамм 45/69 выделен от больной Ф., 33 лет. Работала модельером, присасывание клещей отрицала. Считает себя больной с 1955 г., когда в возрасте 20 лет после родов появились постоянные боли в правом плечевом суставе. Работу не оставляла, но в 1958 г., после эмоционального стресса, возникли фокальная мышечная дистония шеи (спастическая кривошея), парадоксальные гиперкинезы, блефароспазм, гипертрофия правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы, гипертонус мышц правой руки с одновременной атрофией дельтовидной мышцы, парез мышц языка с фибриллярными подергиваниями. Видимо, это свидетельствовало о распространении ВКЭ в подкорковые центры ликворным путем. Однако тогда пациентке был поставлен диагноз: Энцефалит Экономо.

Под влиянием антимикробного и общеукрепляющего лечения двигательные нарушения довольно быстро регрессировали, что не характерно для эпидемического энцефалита; на рентгенограммах были выявлены изменения костей правого плечевого сустава, характерные для сирингомиелии. В связи с этим, диагноз энцефалита Экономо сняли, и поставили окончательный диагноз: Сирингомиелия. Затем из ликвора был выделен штамм ВКЭ 45/69, диагноз пришлось снова пересмотреть и поставить КЭ. При обследовании больной в 1976 г. симптоматика КЭ регрессировала, сохранялась лишь атрофия дельтовидной мышцы справа. Пациентка продолжала работу в прежней профессии, в 1974 г. без осложнений перенесла грипп. Умерла в 1979 г. от рака желудка. Диагноз: ХКЭ, сирингомиелия.

В клетках СПЭВ вирус накапливался до титра 10^8-10^{10} БОЕ/мл. По результатам опыта с заражением хомяков штамм 45/69 отнесен к группе высоковирулентных. Он вызывал летальный исход у 100 % животных при СПЖ, равной 7-10 дням.

Штамм 592 изолирован от больной Л-вой, 21 года. 18.05.1966 г. в ходе работы в составе геологоразведочной экспедиции в поселке Кавалерово Приморского края перенесла укус клеща. В июне 1966 г. пациентка почувствовала сильную головную боль, было носовое кровотечение. Работу не оставляла. Вскоре был эпизод потери сознания, после чего больную госпитализировали до конца августа 1966 г. с диагнозом: Менингоэнцефалит. До октября 1966 г. чувствовала себя вполне здоровой. В январе 1967 г. (6 мес. после начала заболевания) состояние резко ухудшилось: возникли миоклонус в мышцах левых конечностей, эмоциональная лабильность, эпилептиформные припадки, галлюцинации, гемигипестезия. Пациентку госпитализировали в неврологическое отделение республиканской больницы г. Якутска. Осенью 1967 г. больная поступила в клинику Иркутского мединститута под наблюдение Р.А. Мейеровой.

Температура была в основном нормальной (были 4 эпизода подъема до 37,3°С), между тем, болезнь неуклонно прогрессировала. Появился вялый парез левой стопы при явлениях мышечной дистонии, парез взора вверх, птоз. В течение 2 лет наблюдалась потеря речи. Пациентке была присвоена I группа инвалидности. По данным на 2007 г., явления ХКЭ прогрессируют. Появилась спастическая pes equinus, и больная практически не может самостоятельно передвигаться. Участились приступы головной боли, отмечаются эпизоды усиления гиперкинезов, часто переходящие в эпилептиформные припадки. Диагноз: Хронический КЭ, полиоэнцефаломиелит, кожевниковская эпилепсия.

Штамм 592 в опытах на хомяках проявил умеренную вирулентность, вызывая гибель 29,2 % животных при СПЖ, равной 85,9 дней.

Штамм 3/65 изолирован от больного Р-ва О., 24 года. В Тюмени в феврале 1963 г. стал отме-

чать головные боли, преходящее онемение и слабость левой руки, а в мае 1963 г. во время работы в лесу возникли тонические судороги стоп с явлениями карпопедального спазма и опистотонусом. Поднялась температура до 40°С. Были заподозрены КЭ и тетанус. В августе, после нормализации температуры и уменьшения спазмов, был выписан с диагнозом КЭ, а в сентябре температура вновь поднялась до 40°С, больной терял сознание. Из-за сгибательной контрактуры обеих стоп долго не ходил, наблюдался тикообразный гиперкинез левой половины лица и подергивания конечностей с распространением судороги при волнении на мышцы туловища. Ликвор в это время был нормальным, РСК с ВКЭ – отрицательной, поэтому диагноз КЭ был снят, пациент выписан с диагнозом хронического энцефалита без указания этиологии.

В ноябре 1964 г. появились преходящие парестезии уже в правой руке, наблюдались 2 генерализованных эпилептиформных припадка. В клинику поступил в декабре 1964 г. с жалобами на головные боли, диплопию, судороги во всем теле. Объективно: определялся двусторонний птоз, паралич взора вверх, слабость конвергенции, амимия и подергивание мышц лица, парез XI и XII нервов справа, моторная афазия. Наблюдался гипертонус мышц по экстрапирамидному типу с симптомом «зубчатого колеса», атаксия при пальценосовой пробе и положительный симптом Ромберга. Передвигался больной свободно, однако наблюдалась хореическая походка. При неожиданном стуке или прикосновении к телу вздрагивал и взмахивал руками, при приеме горизонтального положения сразу же появлялся карпопедальный спазм. В поведении был несколько демонстративным. Дифференциальную диагностику проводили с различными заболеваниями, включая истерический невроз. Диагноз: ХКЭ, менингоэнцефалит.

При заражении хомяков штамм 3/65 проявил себя как высоковирулентный: вызывал летальный исход у 67-100 % животных при СПЖ, равной 5-10 дням.

РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ШТАММОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ХКЭ

Применение молекулярно-биологических методов позволило с высокой точностью определить не только наличие РНК ВКЭ в исследуемом материале, но и принадлежность вируса к тому или иному подтипу. Штамм Тройник прошел генотипирование методом гибридизационно-флуоресцентной детекции с генотипспецифическими зондами. По его результатам штамм Тройник отнесен к дальневосточному подтипу ВКЭ. При анализе нуклеотидной последовательности Е-гена уровень гомологии со штаммом Софьин составил 94,1 %. На этом же участке генома штамм Тройник наиболее гомологичен штамму № 132 (AF091013, GenBank). При типировании образцов штамма Тройник из разных систем пассирования (мозг мыши, клетки СПЭВ) были выявлены последовательности, характерные для дальневосточного подтипа ВКЭ.

Два штамма, выделенных на секции из разных участков мозга больного Хромова, были генотипированы методом гибридизационно-флуоресцентной детекции с генотипспецифическими зондами. По результатам генотипирования они были определены как штаммы дальневосточного подтипа ВКЭ.

Генотипирование клонов штамма Айна/1448 методом гибридизационно-флуоресцентной детекции с генотипспецифическими зондами показало, что клоны А-64 и А-54 относятся к сибирскому подтипу, а клон А-67 представляет собой смесь сибирского и европейского подтипов ВКЭ.

Штамм 41/65 прошел генотипирование методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов по описанной ранее методике [13]. При обработке ампликонов генотипирующими эндонуклеазами рестрикции был получен набор последовательностей ДНК, длины которых соответствовали сибирскому генотипу ВКЭ. Также для штамма 41/65 определена последовательность нуклеотидов Е-гена [14] (AY363852, GenBank). Штамм отнесен к сибирскому подтипу ВКЭ. На дендрограмме, показывающей степень генетического родства штаммов ВКЭ на участке Е-гена длиной в 211 нуклеотидных пар [14], видно, что штамм 41/65 находится в подгруппе штаммов сибирского подтипа, принадлежит к другому кластеру, нежели прототипные штаммы Айна и Васильченко, и близок к штамму Заусаев.

Штамм 45/69 был генотипирован методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Анализ показал, что после обработки ампликонов генотипирующими рестриктазами были получены последовательности, характерные как для сибирского, так и для европейского подтипов ВКЭ.

Штаммы 592 и 3/65 генотипированы при помощи рестрикционного анализа и секвенирования по Е-гену. Оба штамма отнесены к сибирскому подтипу. Анализ нуклеотидной последовательности показал, что штамм 592 находится в одном кластере со штаммами, изолированными в 1963-1965 гг. на территории Иркутской области от больных хроническими формами КЭ [14].

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема хронического клещевого энцефалита была и остается актуальной для всех областей, эндемичных по КЭ. Место хронического клещевого энцефалита в структуре клинических форм КЭ обсуждается до сих пор. Из множества классификаций А.П. Иерусалимский [15] считает рациональной классификацию ХКЭ, предложенную

К.Г. Уманским, В.Н. Коваленко, А.В. Субботиным и Е.П. Деконенко (1984):

1. Клинические формы.

1.1. Гиперкинетическая (синдромы: эпилепсия Кожевникова, миоклонус-эпилепсия, гиперкинетический).

1.2. Амиотрофическая (синдромы: полиомиелитический, энцефалополиомиелитический, рассеянного энцефаломиелита, бокового амиотрофического склероза).

1.3. Редко встречающиеся синдромы, не относящиеся к формам 1.1 и 1.2.

2. Степень тяжести синдрома.

2.1. Легкая (трудоспособность сохранена).

2.2. Средняя (инвалидность III группы).

2.3. Тяжелая (инвалидность II, I группы).

3. По времени возникновения хронического процесса.

3.1. Инициальный прогредиентный (непосредственное продолжение острого КЭ).

3.2. Ранний прогредиентный (возникает в течение первого года после острого КЭ).

3.3. Поздний прогредиентный (возникает спустя год и более после острого КЭ).

3.4. Спонтанный прогредиентный (возникает без отчетливого острого КЭ).

4. По характеру течения хронического КЭ.

4.1. Рецидивирующий.

4.2. Непрерывно прогрессирующий.

4.3. Абортивный.

5. Стадии заболевания.

5.1. Начальная.

5.2. Нарастание (прогрессирование).

5.3. Стабилизация.

5.4. Терминальная.

Свердловский областной центр клещевых инфекций предлагает классификацию с выделением основного синдрома [16]:

1. Синдром кожевниковской эпилепсии.
2. Эпилептический синдром.
3. Прогрессирующий полиомиелитический синдром.
4. Синдром бокового амиотрофического склероза.
5. Гиперкинетический синдром без эпилептиформных припадков.
6. Психопатологический синдром..

Более универсальную клиническую классификацию предлагают Н.И. Команденко и А.В. Лепехин (2002) [3] (табл. 2). Она проводит различие между клиническими формами с учетом данных лабораторных исследований и исхода болезни.

Ни одна из классификаций не отражает этиологии ХКЭ. По данным литературы, ХКЭ встречается по всему нозоареалу КЭ с примерно одинаковой частотой, составляющей 1-3 % [15]. Внедрение технологий генотипирования ВКЭ дало дополнительные возможности для изучения этого вопроса. С помощью молекулярно-биологических методов удалось выяснить, что хронические формы КЭ, в частности, кожевниковская эпилепсия, могут быть вызваны ВКЭ всех трех генотипов, изолированных на различных территориях, что видно из таблицы 3 и наших публикаций [17]. Однако в наибольшей степени тенденция к хронизации проявляется при заражении вирусом сибирского подтипа. Некоторые штаммы ВКЭ сибирского подтипа также обладают высокой вирулентностью и патогенным потенциалом. Симптомы, течение и исход болезни, вызванной сибирским подтипом ВКЭ, сходны с таковыми при заражении дальневосточным подтипом ВКЭ (штамм 41/65 и штамм Хромов). Показано, что вирус европейского подтипа в сочетании с сибирским также может вызывать ХКЭ (штамм 45/69).

С другой стороны, полученные данные свидетельствуют о возможности вируса одного и того же подтипа вызывать разные формы ХКЭ. Это подтверждает необходимость осторожной интерпретации прямой зависимости клинических проявлений клещевого энцефалита от генотипических особенностей штамма [2]. Это также говорит в пользу мнения, что клинические проявления инфекционного процесса, в том числе ХКЭ, зависят не только от свойств возбудителя, но и от состояния макроорганизма.

На ряде клинических примеров показано, что больные эпилепсией Кожевникова могут жить достаточно долго. Однако периоды безрецидивного течения болезни во всех случаях сменялись ухудшением, что характеризует ХКЭ как серьезное, неуклонно прогрессирующее заболевание.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Шаповал, А.Н. Хронические формы клещевого энцефалита /Шаповал А.Н. – Л., 1976. – 176 с.
2. Амосов, А.Д. Клещевой энцефалит /Амосов А.Д. – Кольцово, 2002. – Электронный ресурс, режим доступа: http://www.vector-best.ru/brosh/tick_born.htm.
3. Жукова, Н.Г. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение) /Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплекина Л.Е. – Томск: STT, 2002. – 246 с.
4. Изучение этиологии клещевого энцефалита на основе молекулярно-биологических методов /Гамова Е.Г., Карань Л.С., Левина Л.С. и др. //Современные научные и прикладные аспекты клещевого энцефалита: матер. конф. – Москва, 2007. – С. 28-29.
5. Чумаков, М.П. Клещевой энцефалит человека /М.П. Чумаков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1944.
6. Весенне-летний энцефалит в Ленинградской области (труды врачей Волховского фронта). – Упр полиграф. и издат. Леноблсовета, 1945.
7. Мейерова, Р.А. Хронические формы клещевого энцефалита в Приангарье /Мейерова Р.А. – Иркутск, 1992. – 232 с.
8. Живоляпина, Р.Р. Этиологическая структура очагов клещевого энцефалита в Иркутской области /Р.Р. Живоляпина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1973.

Таблица 2
Клиническая классификация КЭ (Н.И. Команденко и А.В. Лепехин, 2002)

Клинические формы	Степень тяжести	Течение	Исходы
Вирусоносительство с острой антигенемией (до 6 мес)		Толерантное Персистентное	Выздоровление Переход в хроническую антигенемию Переход в манифестную форму Переход в хроническую форму
Вирусоносительство с хронической антигенемией (до 6 мес)		Толерантное Персистентное	Выздоровление Переход в манифестную форму Переход в хроническую форму
Лихорадочная	Легкая Средняя Тяжелая	Циклическое Рецидивирующее	Выздоровление Остаточные явления Последствия Переход в хроническую форму
Стертая		Циклическое Рецидивирующее	Выздоровление Остаточные явления Последствия Переход в хроническую форму
Менингеальная	Легкая Средняя Тяжелая	Циклическое Рецидивирующее	Выздоровление Остаточные явления Последствия Переход в хроническую форму
Очаговые формы: - полиомиелитическая - энцефалитическая - полиоэнцефалитическая - полиоэнцефаломиелитическая - полирадикулоневритическая	Легкая Средняя Тяжелая	Рецидивирующее Прогрессирующее	Переход в хроническую форму Остаточные явления
Хронические формы (первично или последовательно прогредиентные): - полиомиелитическая - кожевниковская эпилепсия - амиостатический синдром - синдром БАС	Легкая Средняя Тяжелая	Ремиттирующее Прогрессирующее	Инвалидизация Летальный исход

Таблица 3
Генетическая характеристика штаммов, выделенных от больных ХКЭ

Наименование штамма	Форма ХКЭ	Подтип (генотип) ВКЭ
Тройник (Т-к)	Кожевниковская эпилепсия	Дальневосточный
Хромов	Рецидивирующая форма, летальный исход	Дальневосточный
Айна/1448	Кожевниковская эпилепсия	Сибирский
Клон А-54	Кожевниковская эпилепсия	Сибирский
Клон А-64	Кожевниковская эпилепсия	Сибирский
Клон А-67	Кожевниковская эпилепсия	Сибирский + европейский
41/65 (Irkutsk-41, GenBank)	Полиоэнцефаломиелит, кожевниковская эпилепсия, летальный исход	Сибирский
45/69	Сирингомиелия	Сибирский + европейский
592 (Primorye-592, GenBank)	Полиоэнцефаломиелит, кожевниковская эпилепсия	Сибирский
3/65	Менингоэнцефалит	Сибирский

9. Своеобразный штамм вируса клещевого энцефалита, выделенный от больного с прогредиентной формой заболевания /Краминская Н.Н., Живоляпина Р.Р., Мейерова Р.А., Перевозников В.А. //Актуальные проблемы вирусных инфекций. – М., 1965. – С. 190-191.
10. Краминская, Н.Н. Опыт вирусологического изучения гиперкинетических форм клещевого энцефалита с прогредиентным течением /Краминская Н.Н., Живоляпина Р.Р., Мейерова Р.А. /В кн.: Актуальные проблемы вирусологии и профилактики вирусных заболеваний. – М., 1972. – С. 224-225.

11. Погодина, В.В. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез /Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. – Новосибирск, 1986.
12. Маленко, Г.В. Персистенция вируса клещевого энцефалита и Западный Нил в организме обезьян и линейных мышей /Г.В. Маленко: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1981.
13. Генотипирование вируса клещевого энцефалита молекулярно-биологическими методами /Карань Л.С., Булгакова Т.А., Маленко Г.В. и др. //Геномные технологии в медицине и медицинское образование на рубеже веков: Матер. Междунар. науч.-практ. конф. – Алматы, 2006. – С. 70-72.
14. Comparative analysis of virulence of the Siberian and Far-East subtypes of the tick-born encephalitis virus /PogodinaV.V., Bochkova N.G., Karan' L.S. et al. //Vopr. Virusol. – 2004. – V. 49(6). – P. 24-30.
15. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит: руков. для врачей /Иерусалимский А.П. – Новосибирск, 2001.
16. Клещевой энцефалит: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика //Н.П. Глинских, В.С. Кокорев, Н.В. Пацук и др. – Екатеринбург, 2006. – 164 с.
17. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя /Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. //Вопр. вирусол. – 2007. – № 5. – С. 16-21.

БРОКЕР М.[1], КОЛЛАРИЧ Г.[2]
[1]*Отдел клинических исследований, Отдел медицины и разработок Новартис Вакцины, Марбург, Германия*
[2]*Институт специфической профилактики и тропической медицины, Центр физиологии и патофизиологии Медицинского университета Вены, Австрия*

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕ УКУСА КЛЕЩА В ЭНДЕМИЧНЫХ ПО КЛЕЩЕВОМУ ЭНЦЕФАЛИТУ РЕГИОНАХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ПОСТЭКСПОЗИЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ (ОБЗОР)

До сих пор остаются неясными возможности постэкспозиционной терапии для лиц, пострадавших от укуса клеща в эндемичных по клещевому энцефалиту регионах. Причем речь идет о защите от клещевого энцефалита для лиц, ранее не вакцинировавшихся и, т.о., не имеющих иммунной защиты от данного заболевания. Четкие рекомендации в отношении активной иммунизации против КЭ в качестве постэкспозиционной терапии отсутствуют. Более того, существует отдельная теория о потенциальной опасности усиления инфекции и ухудшения течения заболевания на фоне проведения вакцинации после экспозиции, и данный феномен неоднократно отмечался в отношении других флавивирусов. В прошлом для постэкспозиционной профилактики было рекомендовано введение иммуноглобулинов, но данные препараты в настоящее время уже не применяются. Активная иммунизация после укуса клеща с применением утвержденных схем иммунизации не приводит к развитию достаточной концентрации нейтрализующих антител в течение соответствующего времени. С одной стороны, вакцинация после укуса клеща недостаточно быстро обеспечивает развитие иммунного ответа, с другой, нельзя исключать потенциальный риск антителозависимого ухудшения течения заболевания. В связи с этим, в настоящее время отсутствуют какие-либо официальные рекомендации по вакцинации или другим видам специфической профилактики для не вакцинированных лиц, пострадавших от укуса клеща в эндемичных по клещевому энцефалиту регионах. Все вместе взятое в практическом смысле оставляет пациентов без какой-либо защиты. В ходе представленного в настоящей работе анализа была проведена повторная оценка рисков и выгод постэкспозиционной профилактики для лиц, получивших хотя бы одну инъекцию вакцины, а также для определенных групп пациентов в контексте применяемых схем иммунизации и географической области, где произошло присасывание клеща. Для определения ценности вакцинации в постэкспозиционной профилактике были рассмотрены новые схемы иммунизации в аспекте их способности быстро индуцировать развитие защитных антител.

Ключевые слова: клещевой энцефалит; постэкспозиционная профилактика; вакцинация; усиление иммунного ответа.

If a person suffers a tick bite in tick-borne encephalitis (TBE) endemic areas, there is uncertainty on post-exposure treatment of naEıve (non-immune) persons in order to protect the patient against TBE. Particularly, there are no distinct positions on the use of TBE active immunization as post-exposure treatment. Of special concern is the possibility of antibodydependent enhancement of infection and exacerbation of disease in case of post-exposure vaccination. Such phenomena have been reported for other flavivirus infections. In the past, immune globulin treatment was recommended, but these preparations are no longer available. Active immunization by using the current immunization schedules after a tick bite will not result in appropriate neutralizing antibody concentrations within due time. Based on the assumptions that vaccination is not quick acting enough after a tick bite and that the theoretical risk of antibody-dependent enhancement cannot be excluded, no vaccination or other specific measure is currently recommended after a tick bite in non-vaccinated patients, leaving the patient in a completely dissatisfactory position. A risk/benefit analysis has been re-assessed for persons with a history with at least one vaccine injection, certain patient groups and in relation to the vaccination schedule which has been used and to the geographic area where the tick bite has occurred. In order to evaluate the value of the

vaccine for post-exposure immunization, new immunization schedules have to be evaluated with respect to their capacity to induce antibodies more quickly.

В данной работе все названия брендов приводятся исключительно в практических целях для ясного восприятия разных вакцин с точки зрения читателя. Описание вакцин и рекомендации, приведенные в данной работе, могут отсутствовать в кратком описании продукта (SmPC) и являются только одним из источников информации для принятия решения лечащим врачом при выборе терапии для пострадавшего от укуса клеща.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ИНФЕКЦИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЕ

Вирус клещевого энцефалита (КЭ) является серьезной проблемой для здравоохранения стран Центральной и Восточной Европы и является наиболее значимым вирусом, переносимым членистоногими на территории Европы. До 30 % заболевших КЭ, у которых развиваются клинические симптомы заболевания, прогрессируют затем до менингита (45 %), менингоэнцефалита (42 %) или, в редких случаях, до энцефаломиелита/радикулита (14 %) [1]. Данное заболевание является эндемичным для регионов, в которых обитает основной вектор-переносчик вируса – клещи Ixodes ricinus и Ixodes persulcatus. За последние 10 лет заболеваемость КЭ во многих странах Европы выросла [2] и случаи заболевания человека все чаще отмечаются на новых, ранее неэндемичных территориях [3], свидетельствуя о миграции вируса.

КЭ в настоящее время стал проблемой как для здравоохранения стран Европы, так и для других стран мира. Ежегодно регистрируются как минимум 13000 тяжелых случаев, требующих госпитализации [4]. В Австрии около 90 % всего населения прошли как минимум один курс вакцинации. Первичный курс обычно проводится в раннем детстве, и затем продолжается регулярными ревакцинациями каждые 3-5 лет. Такой подход позволил существенно снизить количество случаев КЭ, по сравнению со временем до начала массовой иммунизации [5]. Однако в других странах охват вакцинацией существенно ниже. Например, в Литве вакцинировано 6 % населения, в Германии – 13 %, а во многих странах КЭ вакцины не доступны. Таким образом, эта проблема становится международной в связи с повышением количества туристов, приезжающих в регионы высокого риска КЭ. Возрастает количество не защищенных вакцинацией лиц, пострадавших от укуса клеща, что является все еще не решенной задачей для медицины путешествующих. КЭ вакцины производятся двумя компаниями в двух специальных формулировках для детей и взрослых и безопасно и эффективно обеспечивают защиту от трех генотипов вируса КЭ [6, 7].

Вирус КЭ, подобно вирусу Денге, желтой лихорадки, вирусу Западного Нила и вирусу японского энцефалита, относится к семейству флавивирусов (Flaviviridae). Для некоторых членов этого семейства было отмечено антитело-зависимое усиление способности к инфицированию в исследованиях in vitro и ухудшение развития заболевания (только для лихорадки Денге). Учитывая, что подобные механизмы могут быть задействованы и в случае развития КЭ инфекции, существующие мнения относительно соответствующих мер постэкспозиционной профилактики расходятся, проблема все еще находится в стадии обсуждения, а данные по активной и/или пассивной иммунизации в качестве противовирусной терапии отсутствуют. В данной статье авторы исследовали вопрос об эффективности применения КЭ вакцинации у ранее не вакцинированных лиц, пострадавших от укуса клеща.

АНТИТЕЛО-ЗАВИСИМОЕ УСИЛЕНИЕ ФЛАВИВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Антитело-зависимое усиление инфекционного процесса, вызванного различными флавивирусами: исследования in vitro и in vivo

Существуют некоторые основания полагать, что предшествующая вакцинация, перенесенное заболевание в инкубационном периоде или присутствие в организме материнских антител в случае естественной вторичной инфекции может усилить клинические проявления заболевания, вызываемого некоторыми флавивирусами. Наиболее часто приводимым примером в данном случае является вирус Денге. Также на моделях клеточных культур было показано, что концентрации не-нейтрализующих или слабо нейтрализующих антител к флавивирусам (вирус Долины Муррея, вирус Западного Нила, вирус японского энцефалита) ниже оптимальных, могут повышать способность вируса к инфицированию [8, 9]. Предположительно, формирование низких концентраций антител в организме является нормальной фазой гуморального иммунного ответа. В связи с этим, вполне понятна следующая концепция: вместо обеспечения иммунной защиты хозяину при наличии субоптимальных концентраций антител происходит увеличение вирусной нагрузки и усиление клинических симптомов заболевания. Например, наиболее

выраженные клинические проявления инфекции, вызванной вирусом Денге (геморрагическая лихорадка Денге и Денге-шок синдрома), развивались в 18-20 раз чаще при повторных инфекциях, по сравнению с первичными. Гетеротипические антитела, специфичные к вирусу Денге, не-нейтрализующая сыворотка или высокие разведения гомологичной сыворотки повышали уровень захвата вирусных частиц моноцитами или мононуклеарными фагоцитами (макрофагами) через клеточные рецепторы к иммуноглобулинам. Клетки были выделены от лиц, ранее не имевших контактов с вирусом Денге [10]. Подобный механизм повышения способности вируса к инфицированию клеток хозяина также был описан для систем in vitro в отношении других флавивирусов — вируса желтой лихорадки и вируса Западного Нила [11, 12].

Антитело-зависимое усиление инфекционного процесса, вызванного вирусом КЭ: исследования in vitro

Были проведены исследования поликлональной сыворотки и 14 различных мышиных моноклональных антител, специфичных по отношению к вирусу КЭ. Оценивали способность антител усиливать репликацию вируса КЭ в культуре линии мышиных макрофагоподобных клеток P388 D1. Также оценивали активность и специфичность исследуемых антител в тестах ELISA (иммуноферментный анализ) и тесте гемагглютинации. Тринадцать из 14 моноклональных антител повышали степень репликации вируса КЭ, но не вируса Западного Нила. Поликлональная кроличья сыворотка, специфичная по отношению к комплексу КЭ вируса (КЭ вирус, вирус Лангата, вирус овечьего энцефалита), усиливала репликацию вируса КЭ в данной модели. Однако поликлональная сыворотка к вирусу Западного Нила и японского энцефалита такой способности не демонстрировала, несмотря на наличие перекрестной реактивности с вирусом КЭ в тестах ELISA и гемагглютининовом тесте. Полученные результаты свидетельствуют, что повышение степени репликации вируса скорее специфично для КЭ комплекса, нежели для флавивирусов. Более того, данный феномен может быть специфичен по отношению к эпитопам, так как не все антитела, реагирующие с гликопротеином оболочки вируса КЭ, способны усиливать репликацию [13].

Антитело-зависимое усиление инфекционного процесса, вызванного вирусом КЭ: исследования in vivo

Не обязательно наблюдаемое в клеточной культуре повышение степени репликации вируса может иметь место в условиях in vivo. Для изучения данного явления были проведены опыты на моделях животных, мыши были экспериментально инфицированы вирусом КЭ через внутрибрюшинное или подкожное введение, в ходе исследования оценивали влияние пассивной иммунизации на течение инфекционного процесса [14]. Виремия становилась заметной уже через 24 часа после заражения. Предэкспозиционная профилактика с помощью пассивного введения гомологичных (мышиных) или гетерологичных (человеческих) антител эффективно снижала количество летальных исходов вследствие КЭ инфекции. Постэкспозиционная профилактика с помощью введения иммуноглобулинов демонстрировала, как минимум, частичную защиту, но при условии, что проводилась в течение органиченного времени после заражения. В целом, выраженность защиты прямо коррелировала с количеством введенных антител, степень защиты при постэкспозиционной профилактике была обратно пропорциональна времени между инфицированием и введением иммуноглобулинов. Никаких признаков антитело-зависимого ухудшения течения инфекции в модели in vivo при введении субоптимальных разведений антител отмечено не было, хотя те же самые концентрации антител усиливали репликацию вируса КЭ в условиях in vitro (перитонеальные макрофаги мыши).

ПАССИВНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ ПРОТИВ ВИРУСА КЭ

Как было неоднократно показано, введение специфических иммуноглобулинов способно предотвращать развитие различных вирусных заболеваний или, как минимум, уменьшать тяжесть клинических симптомов. В прошлом препараты специфических иммуноглобулинов (Энцегам®, ФСМЕ-Булин®) для постэкспозиционной профилактики производились с середины 70-х годов XX века и были рекомендованы производителями для применения в течение 96 часов после укуса клеща. Позднее эти рекомендации ограничили период времени до 2-х дней после укуса клеща при риске заражения КЭ [15]. Однако формальных исследований по эффективности иммуноглобулинов в профилактике клинических случаев КЭ никогда не проводилось. Оценить вероятность успешного применения пассивного введения иммуноглобулинов довольно трудно, так как в большинстве случаев точное время присасывания клеща установить невозможно. Кроме того, имелись сообщения о бесконтрольном повторном применении и усугублении течения инфекции после введения иммуноглобулинов [16, 17].

Эти факты заставили специалистов усомниться в эффективности применения постэкспозиционной профилактики, особенно в отношении де-

тей и подростков [18]. В 1994 г. Aebi и Schaad [16] сделали вывод о том, что применение подобных препаратов в регионах, эндемичных по клещевому энцефалиту, не рекомендуется. Но необходимо отметить, что ни разу не было опубликовано сообщения о хотя бы единичном случае усиления КЭ инфекции после правильного, вовремя проведенного применения иммуноглобулинов. Как было заявлено ведущими специалистами [19] и производителями КЭ вакцин и КЭ иммуноглобулинов [20], в любом случае, всегда, правильная, вовремя проведенная активная вакцинопрофилактика предпочтительнее, чем постэкпозиционное введение иммуноглобулинов. Производство специфических иммуноглобулинов в Европе было прекращено, и постэкпозиционная профилактика ранее не вакцинированных лиц в настоящее время не рекомендуется во всех странах Европейского Союза. Латвия является единственной европейской страной, в которой все еще применяется специфичный КЭ иммуноглобулин, импортируемый из России, хотя и не зарегистрированный на территории Латвии.

АКТИВНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ ПРОТИВ ВИРУСА КЭ

Принято считать, что необходимой предпосылкой защиты человека после укуса клеща является присутствие в его организме нейтрализующих антител, которые должны появиться до того, как вирус достигнет нервной системы. Инфицирование человека КЭ вирусом происходит немедленно после присасывания клеща, так как вирус накапливается в слюнных железах членистоногого. Поэтому в случае, если пациент не получил полный первичной курс вакцинации, синтез КЭ специфичных антител должен начаться как можно скорее. Начало инфекционного процесса КЭ несколько отличается от спирохеты Borrelia, которая обитает в кишечнике клеща и поэтому проникает в организм хозяина через некоторое время после присасывания и начала процесса питания клеща.

В настоящее время зарегистрированы и доступны для применения две инактивированные цельновирионные КЭ вакцины с адъювантом, для которых разработана стандартная (или традиционная) схема иммунизации. Схема включает введение 3-х доз в день 0, 1-3 мес. и 9-12 мес. В цели разработки КЭ вакцин для разных производителей входило создание препаратов, обеспечивающих эффективную защиту и длительное присутствие антител у лиц, проживающих в эндемичных по КЭ регионах. Для такого применения стандартная схема иммунизации является наиболее подходящей. С другой стороны, данная схема недостаточно быстра для обеспечения сероконверсии, если учесть, что первая доза обеспечивает только первичное представление антигена иммунной системе, и лишь после введения второй дозы можно ожидать существенное повышение концентрации антител.

В дополнение к традиционной схеме иммунизации, для вакцины ФСМЕ-Иммун® разработана и применяется ускоренная схема – вакцинация в дни 0, 14, и 5-й месяц. Среди различных схем вакцинации для вакцины Энцепур® зарегистрирована быстрая схема с введением трех доз в дни 0, 7 и 21, обеспечивающая самую быструю индукцию нейтрализующих антител [21, 22]. Нейтрализующие антитела выявляются у более чем 90 % вакцинированных уже на 21 день от начала вакцинации (через 14 дней после введения второй дозы) [23]. Если необходимо более быстрое достижение защиты (например, для лиц, путешествующих в эндемичные по КЭ регионы), применяются быстрая и модифицированная схема иммунизации (для Энцепур® и ФСМЕ-Иммун®, соответственно). Однако существующие схемы иммунизации никогда не исследовались в постэкспозиционной профилактике у потенциально инфицированных лиц, так как никто из специалистов не ожидает от данных препаратов способности индуцировать развитие защитного иммунитета в течение 2-х дней.

Клинические симптомы обычно проявляются через 7-14 дней от укуса клеща (в отдельных случаях это время составляет диапазон от 2 до 28 дней), и репликация вируса часто начинается в период времени до 7 дней после укуса. Это значит, что нейтрализующие антитела должны появиться в организме до 7-го дня после потенциального инфицирования. К сожалению, для всех существующих вакцин это требование невыполнимо. Однако, субоптимальные (очень низкие) концентрации нейтрализующих и/или не-нейтрализующих антител могут появиться в организме уже после первой иммунизации, проведенной в короткое время после укуса клеща. Эти антитела могут взаимодействовать с вирусом, и существует потенциальная опасность развития феномена антитело-зависимого усугубления инфекционного процесса.

В настоящее время не ясно, можно ли обеспечить быстрое развитие защитного ответа при использовании еще более сжатой схемы вакцинации, когда вторая инъекция вводится на день 4, день 3 или даже день 2. Однако ни для одной из зарегистрированных в настоящее время вакцин исследования подобных сверхкоротких интервалов не проводились. Для вакцины ФСМЕ-Иммун® было проведено исследование с применением внутрикожного способа иммунизации в четыре участка тела: ладонная сторона обоих предплечий и задние поверхности голеней (икроножные мышцы). В каждый участок вводили одну четвертую от общей дозы по аналогии со схемами иммунизации,

применяющимися в постэкпозиционной профилактике бешенства. Однако нейтрализующие антитела не выявлялись до дня 10 у 1 из 9 вакцинированных и на день 14 – у 3 из 9 вакцинированных [24].

Никогда не предпринимались попытки специально исследовать роль иммунной памяти в плане защиты от клинических проявлений клещевого энцефалита. Недавнее исследование [25] и эпидемиологические данные дают основание полагать, что иммунная память действительно может играть важную роль в защите пострадавшего от укуса клеща пациента даже в отсутствие циркулирующих антител. Это исследование проводилось как сравнительное с применением зарегистрированных КЭ вакцин в четырех группах у детей. После второй инъекции на день 300 (непосредственно перед третьим введением вакцины) в ходе первичного курса иммунизации антитела отсутствовали у весьма значительного количества участников исследования (для одной из вакцин – более чем у 70 % участников). Если это снижение уровня антител коррелирует с потерей защиты от инфекции, то должны быть и сообщения о случаях заболевания КЭ у лиц, получивших только 2 инъекции в ходе первичного курса иммунизации. Но, например, в Австрии, где дети вакцинируются на рутинной основе после 1-го года жизни и вакцинацией охвачено более 90 % населения, за последние годы не было ни одного случая заболевания КЭ среди детей, получивших 2 дозы вакцины [26]. Эти данные можно объяснить не только наличием полной защиты с помощью иммунной памяти, но и, как минимум, развитием частичной защиты, которая сдерживает развитие заболевания до субклинической формы без каких-либо последствий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Когда не проходивший вакцинацию пациент обращается к врачу в связи с укусом клеща, конечно, он боится развития инфекции и ищет медицинской помощи и защиты от клещевого энцефалита. Доступные в настоящее время КЭ вакцины лицензированы исключительно для профилактического применения (как указано в кратких характеристиках продуктов – SmPCs) и не рекомендованы для постэкпозиционной профилактики. Очевидно, что эти вакцины, применяемые по утвержденным для них соответствующим схемам иммунизации, не в состоянии обеспечить развитие необходимого титра защитных антител в требуемое время. И, хотя не существует подтвержденных экспериментальных или клинических данных об усугублении течения КЭ инфекции на фоне циркуляции низких концентраций антител, но теоретический риск развития данного феномена также нельзя полностью исключить.

Таким образом, лечащий врач постоянно сталкивается с неразрешимой проблемой: было бы логично использовать визит пациента и его осведомленность об опасности КЭ инфекции для проведения первой иммунизации в рамках профилактической КЭ вакцинации. Причем начинать вакцинацию необходимо независимо от текущего риска развития инфекции после укуса клеща, и именно в целях защиты его от будущих возможных случаев КЭ. Однако, так как существует теоретический риск утяжеления заболевания вследствие активной постэкпозиционной иммунизации, врач должен отказаться от данного подхода. Пациент не получает какой-либо терапии, что оставляет его явно неудовлетворенным уровнем оказанной медицинской помощи.

Применяемые в настоящее время рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам, пострадавшим от укуса клеща, крайне консервативны. У неиммунизированных лиц первичный курс вакцинации должен быть начат не ранее, чем через 4 недели от обнаружения присосавшегося клеща [27]. В случае, если пациент получил неполный первичный курс вакцинации, применяется более дифференцированный подход, когда необходимо провести анализ и рассмотреть различные методы дальнейшего ведения пациента с точки зрения интервала после проведенных вакцинаций и времени после укуса клеща [27]. Причиной такого вдумчивого дифференцированного подхода является сомнение в наличии достаточного количества нейтрализующих антител по прошествии периода времени после вакцинации. После введения только одной дозы из курса вакцинации низкий уровень нейтрализующих антител или наличие не нейтрализующих антител теоретически может усугубить течение инфекционного процесса.

Для пациентов, получивших, как минимум, 2 дозы вакцины или полный курс первичной вакцинации, и/или дополнительную ревакцинацию, но превысивших рекомендуемый интервал времени для следующей ревакцинации, по сравнению с пациентами, не получившими ни одной дозы или только одну дозу вакцины, ситуация качественно отличается. Сывороточные антитела, нейтрализующие КЭ вирус, уже могут присутствовать в организме (через 2 недели после второй инъекции), или могут сохраняться в организме (при превышении рекомендуемого интервала ревакцинации), поэтому необходимо собрать детальный анамнез вакцинации для оценки пользы и возможных рисков следующей КЭ вакцинации. Такой анализ довольно трудно проводить для пациентов, получивших полный курс первичной вакцинации, но нарушивших затем режим проведения ревакцинации. Как показывает практика, лица, пациенты, вакцинировавшиеся нерегулярно, то

есть, не по утвержденной официальной схеме, демонстрируют достоверно более низкую степень защиты по сравнению с пациентами, соблюдавшими рекомендованные интервалы [26].

Кроме этого, для некоторых групп пациентов существует риск более тяжелого развития КЭ. К таким пациентам относятся лица пожилого возраста, лица с иммунодефицитами (например, ВИЧ-инфицированные) и лица, перенесшие пересадку органов или имеющие в анамнезе хронические заболевания. В целом, у детей риск развития тяжелых форм КЭ снижен, хотя, конечно, отдельные случаи выраженной КЭ инфекции отмечаются и среди этой возрастной группы. Означает ли все вышеприведенное необходимость более взвешенной оценки пользы/рисков для таких групп пациентов при решении вопроса о постэкпозиционной профилактике? Необходимо ли применение дифференцированного похода по различным сценариям?

При анализе пользы/рисков в плане постэкспозиционной профилактики имеют значение не только история вакцинации, интервал времени после укуса клеща и возраст пациента, но также и географическая область, где пациент обнаружил присасывание клеща. Общеизвестно, что инфекция, вызываемая Дальневосточным субтипом вируса КЭ, переносимым клещом I. persulcatus, по сравнению с КЭ, вызываемым вирусом Западного (Европейского) субтипа и переносимого клещом I. ricinus, обладает гораздо большей степенью летальности (20-40 % летальных исходов по сравнению с 1 %, соответственно).

Необходимо также помнить, что во время «клещевого сезона» пациенты могут пройти «случайную вакцинацию» от инфицирования при незамеченном укусе клеща за несколько дней до обращения к врачу. Логично предположить, что такие пациенты могут уже находиться в инкубационной стадии развития заболевания. Но, так как сообщения о развитии тяжелых случаев КЭ в течение 2-х дней введения первой инъекции КЭ вакцины отсутствуют (что могло бы быть отнесено на счет феномена антителозависимого усугубления течения инфекции), можно считать, что частота развития таких событий очень низка. Необходимо взвешивать пользу от постэкспозиционной профилактики и риск развития побочных эффектов в отношении возможного утяжеления инфекции. Возможно, в будущем польза от вакцинации может перевесить теоретические риски, по крайней мере, для высоко эндемичных по КЭ географических зон, где реальный риск развития КЭ инфекции составляет приблизительно 1/10000 в месяц [28].

Существует одно хорошо документированное сообщение [29], описывающее летальный случай КЭ у девушки в возрасте 15 лет. Пациентка пострадала от укуса клеща через 10 дней после первой иммунизации, через 9 дней после укуса она получила вторую инъекцию вакцины. Клинические симптомы развились через 5 дней. Очевидно, что девушка находилась в поздней стадии инкубационного процесса, и никакой вид вакцинации в данном периоде уже никак не повлиял бы на течение заболевания. Авторы сообщения считают, что в данном случае феномен антителозависимого усиления инфекции крайне маловероятен.

В случае других вирусных инфекций вакцинация в качестве постэкпозиционной профилактики является рекомендованным и вполне успешным методом: вакцинация после укуса подозрительного на бешенство животного в качестве профилактической меры применяется уже более 100 лет. ВОЗ рекомендует различные схемы вакцинации, в зависимости от категории контакта с больным животным. В некоторых случаях для обеспечения защиты достаточно только проведения вакцинации, иногда требуется дополнительное введение специфических иммуноглобулинов. Подобно КЭ вирусу, вирус бешенства является нейротропным, но для вируса бешенства никогда не обсуждалась возможность феномена антителозависимого ухудшения течения инфекционного процесса, как при проведении вакцинации ранее не вакцинированным лицам, так и при применении специфических иммуноглобулинов. Этот вопрос не являлся темой для медицинских дискуссий, так как бешенство является смертельным заболеванием, а знания о возможном развитии феномена опосредуемого антителами ухудшения заболевания появились только после того, как постэкпозиционная профилактика бешенства стала широко распространенным и успешно применяемым методом.

Чаще всего в Европе применяются две рекомендованные ВОЗ схемы постэкпозиционной вакцинации против бешенства. Это, так называемая, схема Эссен (вакцинация в дни 0, 3, 7, 14 и 28) и схема Загреба – введение вакцины в множественные участки тела (дважды в день 0, затем по одной инъекции в дни 7 и 14). Обе схемы обеспечивают развитие защитных уровней антител уже на 14 день, у значительного количества вакцинируемых сероконверсия отмечается уже на день 7 [30, 31]. Эти примеры показывают, что развитие нейтрализующих антител при вакцинации от бешенства может быть достигнуто гораздо раньше, чем через 3 недели после первой инъекции инактивированной (и даже не содержащей адъюванта!) вирусной вакциной. Этот факт должен поощрять попытки разработать новые схемы иммунизации с применением КЭ вакцин – возможно, с применением новых формулировок, с включением других адъювантов и/или других способов введения. Подобные модифицированные вакцины могут иде-

ально соответствовать нуждам постэкпозиционной профилактики после укуса клеща и обеспечивать развитие защитных антител в короткий период времени.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Kaiser, R. The clinical and epidemiological profile of tickborne encephalitis in Southern Germany 1994-1998. (Клинические и эпидемиологические характеристики клещевого энцефалита в Южной Германии) /Kaiser R. //Brain. – 1999. – V. 122. – P. 2067-2078.
2. TBE incidence versus virus prevalence and increased prevalence of the TBE virus in Ixodes ricinus from humans (Частота случаев заболевания клещевым энцефалитом по сравнению с распространенностью вируса и инфицированностью клещей I. ricinus, снятых с пациентов) /Sluss J., Klaus C., Diller R. et al. //Int. J. Med. Microbiol. – 2006. – V. 296(S2). – P. 63-68.
3. Brloker, M. New foci of tick-borne encephalitis virus in Europe: consequences for travellers from abroad (Новые очаги клещевого энцефалиты в Европе: последствия для путешествующих) /Brloker M., Gniel D. //Travel Med. Infect. Dis. – 2003. – V. 1. – P. 181-184.
4. Kunze, U. Tick borne encephalitis: From epidemiology to vaccination recommendations in 2007 (Клещевой энцефалит: эпидемиология и рекомендации по вакцинации 2007) New issues, best practices /Kunze U. //Wiener Med. Wochenschrift. – 2007. – V. 157. – P. 228-232.
5. Kunz, C. Vaccination against TBE in Austria The success story continues (Вакцинация против клещевого энцефалита в Австрии: история успеха продолжается) /Kunz C. //Int. J. Med. Microbiol. – 2002. – V. 291(S33). – P. 56-57.
6. Barrett, P.N. History of TBE vaccines (История разработок вакцин против клещевого энцефалита) /Barrett P.N., Schober-Bendexin S., Ehrlich H.J. //Vaccine. – 2003. – V. 21(S1). – P. 41-49.
7. Brloker, M. Tick-borne encephalitis vaccines: past and present. (Вакцины против клещевого энцефалита – прошлое и настоящее) /Brloker M., Zent O. //Expert Rev. Vaccines. – 2005. – V. 4. – P. 747-755.
8. Hawkes, R.A. Enhancement of the infectivity of arboviruses by specific antisera produced in domestic fowls (Усугубление развития инфекционного процесса, вызываемого арбовирусами под влиянием специфических антител на примере домашних птиц) /Hawkes R.A. //Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. – 1964. – V. 42. – P. 465-482.
9. Gollins, S.W. Flavivirus infection enhancement in macrophages: radioactive and biological studies on the effect of antibody on viral fate. (Усиление процесса инфицирования флавивирусами на примере модели макрофагов: радиоактивные и биологические исследования влияния антител на вирусную нагрузку) /Gollins S.W., Porterfield J.F. //J. Gen. Virol. – 1984. – V. 65. – P. 1261-1272.
10. Morens, D.M. Measurement of antibody infection enhancement of four dengue virus serotypes by monoclonal and polyclonal antibodies (Оценка усиления инфекционного процесса на примере четырех серотипов вируса Денге под влиянием моноклональных и поликлональных антител) /Morens D.M., Halstead S.B. //J. Gen. Virol. – 1990. – V. 71. – P. 2909-2914.
11. Schlesinger, J.J. Growth of 17 D yellow fever virus in a macrophage-like cell-line. U937: role of Fc and viral receptors in antibody-mediated infection (Размножение вируса 17D желтой лихорадки в линии макрофагоподобных клеток U937: роль Fc и вирусных рецепторов в антитело-зависимом развитии инфекции) /Schlesinger J.J., Brandriss M.W. //J. Immunol. – 1981. – V. 127. – P. 659-665.
12. Schlesinger, J.J. Antibody-mediated infection of macrophages and macrophage like cell lines 17D-Yellow fever virus (Антителозависимое инфицирование макрофагов и линии макрофагоподобных клеток вирусом 17D желтой лихорадки) /Schlesinger J.J., Brandriss M.W. //J. Med. Virol. – 1981. – V. 8. – P. 103-117.
13. Phillpotts, R.J. Antibodydependent enhancement of tick-borne encephalitis virus infectivity (Антителозависимое повышение способности к инфицированию вируса клещевого энцефалита) /Phillpotts R.J., Stephenson J.R., Porterfield J.S. //J. Gen. Virol. – 1985. – V. 66. – P. 1831-1837.
14. Kreil, T. Pre- and post-exposure protection by immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model (Пре- и постэкспозиционная профилактика иммуноглобулинами инфекций, вызываемых флавивирусами на модели мышей) /Kreil T., Eibl M. //J. Virol. – 1997. – V. 71. – P. 2921-2927.
15. Kunz, C. Aktive und passive Immunprophylaxe der FrEuhsommer-Meningoencephalitis (FSME) (Активная и пассивная иммунопрофилактика клещевого энцефалита) /Kunz C. //Arzneim-Forsch. – 1978. – V. 28. – P. 1806.
16. Aebi, C. FSME-Immunglobulin – eine kritische Beurteilung der Wirksamkeit /Aebi C., Schaad U.B. //Schweiz. Med. Wochenschr. – 1994. – V. 124. – P. 1837-1840.
17. Tickborne encephalitis despite specific immunoglobulin prophylaxis (Развитие инфекции клещевого энцефалита несмотря на профилактику специфическими иммуноглобулинами) /Kluger G., SchEottler A., Waldvogel K. et al. //Lancet. – 1995. – V. 346. – P. 1502.
18. Kaiser, R. FrEuhsommermeningoenzephalitis und Lyme-Borreliose – PrEavention vor und nach Zeckenstich /Kaiser R. und die Teilnehmer der Expertenkonferenz. //Dtsch. Med. Wschr. – 1998. – V. 123. – P. 847-853.
19. Anonymous. FrEuhsommer-Meningoencephalitis (FSME). Erkennung und VerhEutung. Released by BgVV und RKI; 1996.
20. Arras, C. Do specific hyperimmuneglobulins aggravate clinical course of tick-borne encephalitis? (Действительно ли специфическая гипериммуноглобулиновая сыворотка может утяжелять клинические симптомы клещевого энцефалита?) /Arras C., Fescharek R., Gregersen J.P. //Lancet. – 1996. – V. 347. – P. 1331.
21. Tick-born encephalitis (TBE) vaccination: applying the most suitable vaccination schedule (Вакцинация против клещевого энцефалита? Применение наиболее соответствующих схем) /Schlondorf I., Beran J., Ciskova V. et al. //Vaccine. – 2006. – V. 25. – P. 1470-1475.
22. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination in children. Advantage of the rapid immunization schedule (i.e., days 0, 7, 21) (Вакцинация против клещевого энцефалита у детей. Преимущества применения быстрой схемы иммунизации (дни 0, 7, 21) /Schoendorf I., Ternak G., Oroszlan G. et al. //Hum. Vaccines. – 2007. – V. 3. – P. 42-47.
23. Harabacz, I. A randomized phase II study of a new tick-borne encephalitis vaccine using three different doses and two immunization regimens (Рандомизированное исследование фаза II новой вакцины против клещевого энцефалита с применением трех различных дозировок и двух схем иммунизации) /Harabacz I., Bock H., JEungst Ch. //Vaccine. – 1992. – V. 10. – P. 145-150.

24. Zoulek, G. Immune response to single dose, multisite, intradermal and to intramuscular administration of vaccine against tick-borne encephalitis virus (Иммунный ответ при использовании однократной дозы вакцины против клещевого энцефалита с множественным внутрикожным и внутримышечным введением) /Zoulek G., Roggendorf M., Deinhardt F. //Lancet. – 1984. – V. 324. – P. 584.
25. Wittermann, C. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccines for children. Data on safety and immunogenicity using different immunization schedules and vaccines (Вакцины против клещевого энцефалита для детей. Данные по безопасности и иммуногенности для различных схем иммунизации и различных вакцин) /Wittermann C., Nicolay U., Schoendorf I. //Proceedings of the 25th annual meeting of the society for paediatric infectious diseases, Porto, May 2-4, Poster 410.
26. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis (Практическая эффективность вакцинации против клещевого энцефалита) /Heinz F.X., Holzmann H., Essl A., Kundi M. //Vaccine. – 2007. – V. 25. – P. 7559-7567.
27. Impfplan 2007. EOsterreich. Empfehlungen des Obersten SanitEatsrates (Impfausschuss: 21. November 2006). http://www.bmgf.gv.at.
28. Rendi-Wagner P. Risk and prevention of tick-borne encephalitis in travelers (Риск и профилактика клещевого энцефалита для путешествующих) /Rendi-Wagner P. //J. Travel. Med. – 2004. – V. 11. – P. 307-312.
29. A fatal tick bite between the first two TBE (FSME) immunizations (Летальный случай клещевого энцефалита при укусе клеща между двумя дозами иммунизации против КЭ) /Ghem H.E., Gittermann M., Fankhauser H., Michot M. //Proceedings of the annual meeting of the Swiss society for paediatrics, ZEurich, June 14-15, 2007, poster presentation.
30. Reactogenicity and immunogenicity of the newly developed purified chick embryo cell (PCEC) rabies vaccine in man (Реактогенность и иммуногенность новой очищенной вакцины против бешенства на основе вируса, размноженного в культуре фибробластов куриных эмбрионов) /Scheiermann N., Baer J., Hilfenhaus J. et al. //Zbl. Bakt. Hyg. A. – 1987. – V. 265. – P. 439-450.
31. An evaluation of second generation tissue culture rabies vaccine for use in man: a four-vaccine comparative immunogenicity study of using a pre-exposure vaccination schedule and an abbreviated 2-1-1 post-exposure schedule (Оценка второго поколения культуральных вакцин против бешенства: исследование иммуногенности четырех вакцин для человека с применением преэкспозиционной схемы вакцинации и укороченной постэкспозиционной схемы 2-1-1) /Vodopija I., Sureau P., Smerdel S. et al. //Vaccine. – 1986. – V. 4. – P. 245-248.

БЫКОВА Л.П., ГОДОВАЛОВ А.П, ЗОТОВ А.В., КУЗЯЕВ Р.З.
Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

The researches show changes in leucocytes functional activity in acute and chronic forms of tick-borne encephalitis. It was expressed in inhibitance of leucocytes sticky abilities in increasing phagocitoreaction during manifestation of infection.

Главной особенностью клещевого энцефалита с хроническим течением является способность вируса, наделенного низкой цитопатической активностью против клеток хозяина, длительно и интенсивно персистировать с развитием постоянной вирусемии. Определенное значение в вирусемии имеют лейкоциты. Работами отечественных ученых (Смородинцев и др., 1975; Шубладзе, 1980; Шаповал, 1986) показано, что макрофаги могут фагоцитировать зараженные вирусом клетки, однако судьба поглощенных возбудителей оказывается различной. С барьерной функцией макрофагов связывают способность последних ограничивать распространение вируса из первичного очага инфекции в чувствительные клетки центральной нервной системы. Другие лейкоциты также играют важную роль в патогенезе вирусных инфекций. Один из видов гранулоцитов — нейтрофилы — могут осуществлять фагоцитарную реакцию. Они участвуют в дессиминации вирусов, осуществляют реакции иммунитета, ответственны за элиминацию вируса из организма или иммунопатологические проявления заболевания. Вирусы оказываются внутри лейкоцитов, что обеспечивает определенную неуязвимость вирусов при наличии специфических антител в организме.

Вирус клещевого энцефалита активно размножается в цитоплазме и ядре лейкоцитов и макрофагов, что часто ошибочно описывают как фагоцитоз. Это создает особо благоприятные условия для подавления специфических механизмов защиты и перехода инфекционного процесса в хроническое состояние. В стадии вирусемии основная концентрация вируса обнаруживается в плазме крови в свободном состоянии, и лишь небольшая часть связана с лейкоцитами.

Результаты проведенных исследований порой противоречивы. Некоторыми авторами показана незначительная роль циркулирующих фагоцитов в осуществлении барьерной функции в экспериментальных исследованиях (Карасева, 1983; Иерусалимский, 2001). Другими авторами показано, что культура макрофагов, полученных от иммунных животных, значительно активнее фагоцитирует зараженные вирусами клетки, чем культура фагоцитов от интактных животных (Леонова, 1997). Участию лейкоцитов в патогенезе заболевания вновь уделяется внимание в исследованиях последних лет, однако чаще всего они ограничиваются экспериментальными данными.

В связи с этим, **целью нашей работы** явилось изучение адгезивной и фагоцитарной функции лейкоцитов у людей, инфицированных вирусом клещевого энцефалита, при разных формах заболевания.

Проведено обследование 33 больных клещевым энцефалитом и 18 здоровых доноров. Среди больных клещевым энцефалитом 5 человек были с острой формой, 19 — с хронической и 9 — в стадии поздней реконвалесценции. Диагноз клещевого энцефалита был подтвержден у всех больных в иммуноферментном и молекулярно-генетическом методах.

У всех обследованных изучали прилипающую активность лейкоцитов крови к стеклу в присутствии специфического (антиген вируса клещевого энцефалита) и не родственного (бактериальный антиген) антигенов по методике, предложенной Holt P.G. и соавт. (1975) в модификации Быковой Л.П. и соавт. (1998). Фагоцитарную активность лейкоцитов (ФАЛ) определяли по методике, предложенной В.Н. Каплиным и соавт. (1984) с использованием в качестве объектов фагоцитоза эритроцитарного иммуноглобулинового сорбента, дополнительно нагруженного антигеном вируса клещевого энцефалита. В обеих реакциях был использован коммерческий антиген вируса клещевого энцефалита и контрольный антиген Neisseria gonorrhoeae. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием пакета программ для Windows.

В ходе проведенных нами исследований было установлено, что показатель прилипания лейкоцитов к стеклу в присутствии антигена вируса клещевого энцефалита при остром клещевом энцефалите составил $12,6 \pm 3,356$, что достоверно ниже, чем у здоровых доноров ($22,2 \pm 3,076$; $p < 0,05$). При хроническом клещевом энцефалите этот показатель составил $12,53 \pm 1,349$ (по сравнению со здоровыми $p < 0,05$). У больных в стадии поздней реконвалесценции показатель прилипания составил $10,56 \pm 2,237$ (по сравнению со здоровыми $p < 0,05$). Прилипающая способность лейкоцитов в присутствии не родственного антигена у больных острым клещевым энцефалитом составила $21 \pm 3,271$ (у здоровых доноров $6,33 \pm 1,234$;

$p < 0,05$), в стадии поздней реконвалесценции – 19,89 ± 1,968 (по сравнению со здоровыми $p < 0,05$), а при хроническом клещевом энцефалите – 20,58 ± 2,038 (по сравнению со здоровыми $p < 0,05$). Результаты свидетельствуют о сенсибилизации лейкоцитов крови больных клещевым энцефалитом под действием медиаторов лимфоидных клеток на этапе манифестации заболевания. Эффекторную функцию активированных подобным образом лейкоцитов отражает их фагоцитарная активность.

Фагоцитарная активность в присутствии антигена вируса клещевого антигена у больных острым клещевым энцефалитом составила 56,4 ± 3,5 % (у здоровых доноров ФАЛ была 53,4 ± 3,4 %; $p > 0,05$), при поздней реконвалесценции – 53,7 ± 3,9 % (по сравнению со здоровыми $p > 0,05$), а при хронической форме – 58,2 ± 2,3 % (по сравнению со здоровыми $p > 0,05$). В отсутствии специфического антигена ФАЛ у больных острым клещевым энцефалитом составила 55 ± 4,6 % (у здоровых доноров ФАЛ была 38 ± 4,1 %; $p < 0,05$), при поздней реконвалесценции – 43,6 ± 5,2 % (по сравнению со здоровыми $p < 0,05$), а при хронической форме – 55,9 ± 2 % (по сравнению со здоровыми $p < 0,05$).

Проведенные исследования показали изменения функциональной активности лейкоцитов при острой и хронической формах клещевого энцефалита. Это выражалось в торможении прилипающей способности лейкоцитов, усилении фагоцитарной реакции в период манифестации инфекции и некотором снижении ее в период поздней реконвалесценции. Таким образом, выявлена заинтересованность лейкоцитарной популяции в реализации патогенетических механизмов инфекционного процесса.

ГАЛИЕВА Г.Ю.[1], ПОПОННИКОВА Т.В.[2],
ДОБЛЕР Г (DOBLER G.)[3], ХУФЕРТ Ф. (HUFERT F.)[4]
[1]*Кемеровская областная клиническая больница, г. Кемерово*
[2]*Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово*
[3]*Институт микробиологии, Мюнхен (Германия)*
[4]*Институт вирологии Университета Геттингена (Германия)*

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ И БЕЛКА NS-100 ПРИ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ

Исследованы концентрации нейронспецифической енолазы и белка NS100 в сыворотке крови и ликворе в остром периоде клещевых инфекций у 60 детей в возрасте от 4-х до 16 лет. Отмечена тенденция к увеличению нейронспецифической енолазы в период разгара клещевой инфекции. Увеличение концентрации белка NS100 в сыворотке крови и ликворе отмечено при всех формах клещевых инфекций. Значительное увеличение содержания белка NS100 в сыворотке крови и ликворе соответствовало затяжному течению менингеальных и менингоэнцефалитических форм клещевых инфекций. Полученные данные свидетельствуют о зависимости между уровнем NS100 и тяжестью поражения нервной системы при клещевых инфекциях, а также о возможной связи между концентрацией NS100 и периодом болезни.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, микст-инфекция, нейронспецифическая енолаза, белок NS100.

Tick-borne infections are characterized by the high risk of neurological disturbances while developing. With the aim to research the changing of serum and liquor concentration of protein NS100 in children with tick-borne infections we evaluated clinical and laboratory findings in 60 patients 1-14 years old who were treated from febrile illness, meningitis and meningoencephalitis caused by serologically confirmed tick-borne encephalitis (TBE) – 17 cases, tick-borne borreliosis (TBB) – 9 cases, and the mixed infection (MI) – 32 cases. Serum and liquor protein NS-100 concentration in pared samples were tested by ELISA. Data showed that in febrile forms of TBE and MI NS100 concentration was 146.5 ± 13.5 ng/ml and decreased to 119.5 ± 2.8 on third week of illness. In meningeal forms of TBE and MI the NS100 level was 148 ± 12.8 ng/ml and increased to 159 ± 16.2 ng/ml with maximum (till 579 ng/ml) in cases of prolonged progression. In meningeal form of MI in first liquor sample NS100 concentration was 193.2 ± 19.6 ng/ml (higher in comparison with TBE, $p < 0.05$) and increased till 351.3 ± 8.8 ng/ml. The results let conclude that increasing of NS-100 concentration in all clinical forms of tick-borne infections reflexes the severity of CNS disturbances which are more serious in MI and correlated with clinical manifestations.

Широкое распространение заболеваний, передаваемых через укусы иксодовых клещей, полисистемность поражений при клещевых инфекциях, возможность длительной персистенции возбудителей в организме человека, а также склонность к хроническому течению болезни определяют актуальность проблемы клещевых инфекций для современной медицины [1, 2, 3, 4]. По мере совершенствования диагностики клещевых инфекций, меняется их этиологическая структура и соотношение клинических форм: отмечается рост удельного веса микст-инфекций и преобладание лихорадочной и менингеальной форм над очаговыми [5]. В то же время, сведения относительно эпидемиологии, иммунопатогенеза и клинических особенностей микст-инфекций остаются фрагментарными и разрозненными. Для формирования целостного представления о данной патологии, повышения эффективности ее диагностики и лечения необходимо дальнейшее изучение патогенных свойств передаваемых клещами микроорганизмов и иммунопатогенетических аспектов вызываемых ими болезней [2, 3, 4, 6].

Поражение нервной системы при клещевых инфекциях зависит от степени проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [7, 8]. Повреждение и гибель нервных клеток определяют

клиническое течение и прогноз заболевания. Современные методы прижизненной визуализации патологического процесса в ткани мозга (КТ и МРТ) не обладают достаточной разрешающей способностью, которая позволила бы охарактеризовать состояние тех или иных клеток нервной ткани [8]. В последнее время в качестве маркеров состояния ГЭБ в норме и патологии интенсивно изучаются нейроспецифические белки (НСБ). Одним из наиболее перспективных направлений, с точки зрения прогностической значимости, признано изучение содержания нейроспецифических белков в биологических жидкостях (сыворотке крови и ликворе) для оценки степени выраженности повреждения нейронов [7, 9, 10, 11].

Проблема прогнозирования течения клещевых инфекций, а также возможных исходов заболевания была и остается наиболее важной на протяжении многих лет [8, 12]. Несмотря на это, сведения об использовании нейроспецифических белков как возможных маркеров повреждения нервной системы при клещевых инфекциях немногочисленны [13].

Цель исследования – изучить клинико-прогностические аспекты изменения концентрации нейронспецифической енолазы и белка NS100 в сыворотке крови и ликворе у детей с различными клиническими формами клещевых нейроинфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 60 случаев клещевых инфекций у детей в возрасте от 4 до 16 лет, находившихся на лечении в детском неврологическом отделении ГУЗ КОКБ в эпидсезоны 2004-2007 гг. Наличие клещевых инфекций подтверждено у всех пациентов результатами серологического исследования парных сывороток крови и ликвора (при менингеальной и очаговой формах), взятых в первые 3 дня болезни и через 14-16 дней.

В диагностике клещевых инфекций использовались коммерческие диагностические наборы для определения специфических АТ (IgG и M) в парных сыворотках крови. Определение АТ к Borreliae burgdorferi проводилось методом ИФА (ELISA), определение АТ к вирусу клещевого энцефалита – в реакции торможения гемагглютинации и ИФА. Диагностика анаплазмоза и эрлихиоза проводилась методом ИФА. Исследование концентрации нейронспецифической енолазы (НСЕ) и белка NS-100 (S100A1B + S100BB) в парных сыворотках крови и ликвора проводилось с использованием диагностических наборов CanAg- Diagnostics: S100B версия 2007-02 и NSE EIA версия 2007-02. Данный метод является твердофазным, неконкурентным, основанным на использовании двух видов мышиных моноклональных антител, специфически распознающих два разных эпитопа молекулы S100, без перекрестной реактивности с другими формами S100, и двух различных антигенных детерминант в молекуле НСЕ. Исследование проводилось в иммунологической лаборатории Кемеровской областной клинической больницы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Соотношение девочек и мальчиков в группе обследуемых детей составляло 1 : 1,6. Девочек 38,9 % (23 чел.), мальчиков 61 % (37 чел.). Средний возраст детей составил 10,4 ± 1,8 лет. В анамнезе укусы клещей отмечали 54 человека – 90 % обследуемых.

Клещевые инфекции были представлены следующими клиническими формами. В группе пациентов с моноинфекцией клещевого энцефалита (17 детей или 28,3 %) наиболее часто встречалась менингеальная форма – 10 человек (16,6 %), из них у 5 человек (8,3 %) отмечено двухволновое течение болезни. У одного пациента (1,6 %) болезнь протекала в менингоэнцефалитической форме. Средний возраст больных с менингеальной формой клещевого энцефалита составлял 12,7 ± 0,9 лет. Инкубационный период варьировал от 4 до 16 дней и составил, в среднем, 7,6 ± 1,5 дня. Лихорадочный период составлял 12,3 ± 1,2 дня. В общем анализе крови на первой неделе болезни отмечен лейкоцитоз 10,72 ± 0,32 × 10^9 без существенного сдвига формулы влево, который сопровождался ускорением СОЭ до 18,55 ± 0,69 мм/час.

Лихорадочная форма клещевого энцефалита представлена 6 случаями (10 %). Средний возраст детей этой группы составил 12,2 ± 1,5 лет, инкубационный период – 8,5 ± 1,4 дней, лихорадочный период – 8,4 ± 2,2 дней. В общем анализе крови отмечался более выраженный лейкоцитоз до 14,24 ± 2,2 × 10^9, также не сопровождавшийся сдвигом формулы влево. СОЭ составляла 15,4 ± 1,17 мм/час.

В случаях моно-инфекции ИКБ преобладал общеинфекционный синдром – 6 человек (10 %). Мигрирующая кольцевидная эритема отмечена в 3 случаях (5 %). Средний возраст детей данной группы составил 9,8 ± 1,4 лет. Инкубационный период был несколько короче, в сравнении с клещевым энцефалитом, и составлял 10,1 ± 1,6 дней, лихорадочный период – 9 ± 2 дней. Количество лейкоцитов в периферической крови повышалось незначительно, и составляло, в среднем, 10,26 ± 0,59 × 10^9 без палочкоядерного сдвига формулы, с умеренным повышением СОЭ до 16,5 ± 0,98 мм/час.

При микст-инфекции (32 человека или 53,3 %) выраженный общеинфекционный синдром выявлен у 20 человек (33,3 %). При этом отмечались менингеальные симптомы, не сопровождавшиеся воспалительными изменениями ликвора. Средний возраст детей этой группы составлял 10 ± 0,9 лет. Инкубационный период был значительно короче, в сравнении с моно-инфекциями – 6,8 ± 1 дней

($p < 0,05$), лихорадочный период – 7,7 ± 0,8 дней, лейкоцитоз – 9,85 ± 0,19 × 10^9, палочки – 2,4 ± 0,3 %. СОЭ – 16,94 ± 0,92 мм/час. Менингеальная форма представлена 9 пациентами (15 %), менингоэнцефалитическая – 2 (3,3 %). Средний возраст данной группы составил 9,7 ± 1 лет, инкубационный период – 8,1 ± 1,3 дней. Лихорадочный период продолжался 11,8 ± 1,1 дней. Лейкоцитоз 11,07 ± 0,68 × 10^9. Палочки – 3 ± 0,62 %, СОЭ – 19,45 ± 1,2 мм/час.

Группу контроля составили 10 здоровых детей. Средний возраст детей контрольной группы составил 11 ± 1,5 лет. Содержание нейронспецифической енолазы в сыворотке крови у детей данной группы составило 5,9 ± 1,7 мкг/мл. Содержание белка NS100 – 64,5 ± 8,1 нг/мл, что не превышает нормативные показатели.

В норме НСБ присутствуют в СМЖ в интерстициальном пространстве и сыворотке крови в низких концентрациях – порядка нескольких нг/мл вследствие естественной и/или индуцированной гибели нервных клеток: нейронспецифическая енолаза – до 13 мкг/мл, белок NS100 – до 90 нг/мл.

В нашем исследовании концентрация нейронспецифической енолазы в ликворе и сыворотке не превысила нормативные показатели. Заметна тенденция к повышению НСЕ в сыворотках крови, взятых на 14 день болезни, то есть в период разгара клинических проявлений. В двух случаях показатели превысили норму и составили 18,7 мкг/мл

Таблица 1
Структура обследованных больных по этиологии и клиническим формам

Нозология	Количество больных	%	Клинические формы				
			ЛФ	МФ	МЭФ	неврит	эритема
КЭ	17	28,3	6	10	1		
ИКБ	9	15	6				3
ГАЧ	2	3,3					
Всего микст:	32	53,33	20	9	2	1	
КЭ и ИКБ	14	23,3	9	5			
КЭ и иМЭЧ	5	8,3	4	1			
КЭ + ГАЧ	4	6,6	1	3			
ИКБ + ГАЧ	3	5	2			1	
КЭ + МЭЧ + ГАЧ	5	8,3	3		2		
ИКБ + МЭЧ	1	1,7	1				

Таблица 2
Уровень НСЕ (мкг/мл) и белка NS100 в сыворотках и ликворе при различных формах клещевых инфекций (нг/мл)

Этиология	Клинич. форма	Смж 1	Смж 2	Сыв 1	Сыв 2
			Енолаза		
КЭ	ЛФ	1,75 ± 0,05	-	10,6 ± 4,7	10,95 ± 1,25
	МФ	1,74 ± 0,57	3,85 ± 2,55	7,65 ± 1,09	8,88 ± 0,85
ИКБ	О. инф. с-м	0,85 ± 0,25	-	10,27 ± 3,38	9,87 ± 2,35
ГАЧ	О. инф. с-м		-	10,3 ±4,4	11,9
МИКСТ	ЛФ	3,03 ± 1,08	5,9	8,9± 1,6	12,57 ± 1,77
	МФ	2,08 ± 1,14	2,9 ± 0,61	8,36 ± 1,1	12,4 ± 3,35
Контроль			5,86 ± 2,7		
			NS100		
КЭ	ЛФ	89 ± 21	-	146,5 ± 93,5	119,5 ± 28,5
	МФ	169 ± 40,8	317,5 ± 107,5	148 ± 22,98	159 ± 26,92
ИКБ	О. инф. с-м	139 ± 3	-	234,5 ± 61,5	179 ± 5,51
ГАЧ	О. инф. с-м	-	-	181 ± 14	252
МИКСТ	ЛФ	351,25 ± 77,04	354	147 ± 11,23	258,67 ± 24,36
	МФ	193,2 ± 49,67	351,33 ± 128,83	126 ± 24,18	119,67 ± 9,84
Контроль			64,5 ± 5,5		

Примечание: Смж 1, Сыв 1 - ликвор и сыворотка крови, взятые в первые 3 дня заболевания;
Смж 2, Сыв 2 - ликвор и сыворотка крови, взятые на 16-18 день заболевания.

в сыворотке крови при менингеальной форме клещевой микст-инфекции.

Белок NS100 оказался повышен при всех формах клещевых инфекций. У детей с лихорадочной формой клещевого энцефалита белок в первой сыворотке крови был равен 146,5 ± 93,5, снижаясь до 119,5 ± 2,85 на 16 день болезни ($p < 0,05$). В клинике к 16 дню заболевания наблюдалась нормализация температуры, улучшение самочувствия, регресс общеинфекционного синдрома. Более значимое увеличение концентрации NS100 наблюдается при менингеальных формах моно- и микст-клещевых инфекций. Концентрация NS100 при менингеальной форме клещевого энцефалита составила 148 ± 22,98 нг/мл в первой порции сыворотки, повышаясь на 16 день до 159 ± 26,92 нг/мл ($p < 0,05$). У пациентов с менингеальной формой микст-инфекции в первой сыворотке крови содержание NS100 равнялось 126 ± 24,18, во второй — 119,67 ± 9,84 нг/мл ($p < 0,005$).

В ликворе при менингеальнай форме моноинфекции клещевого энцефалита, взятом в первые дни болезни, содержание белка NS100 достигало 169 ± 40,8 нг/мл, повышаясь на 15-16 день болезни 317 ± 107,5 нг/мл.

При менингеальной форме микст-инфекции концентрация белка NS100 в первом ликворе составила 193,2 ± 49,67 нг/мл, во втором ликворе — 351,33 ± 128,83 нг/мл.

Максимальные концентрации белка NS100 отмечены в случаях затяжного течения менингеальных (9 человек или 15 %) и менингоэнцефалитических форм клещевых микст-инфекций (2 пациента — 3,3 %). В ликворе на 18 день болезни у детей с менингоэнцефалитической формой концентрация NS100 повышена в одном случае до 342 нг/мл, во втором до 579 нг/мл. В клинике у данной группы детей отмечен более длительный лихорадочный период (11,8 ± 1,1 дней), длительное сохранение менингеальных знаков 14 ± 1,5 дней, медленный регресс очаговой неврологической симптоматики, более выраженный лейкоцитоз $11,1 \pm 0,7 \times 10^9$ с палочкоядерным сдвигом 3 ± 0,6 %, большее увеличение СОЭ, по сравнению с моноинфекциями — 19,45±1,2 мм/час.

Повышенное содержание НСБ в спинномозговой жидкости и сыворотке крови традиционно рассматривается в качестве признака повреждения отдельных видов нервных клеток: нейронов, астроцитов, олигодендроцитов и объясняется «прорывом» ГЭБ в направлении мозг-кровь [9]. При нейроинфекциях эндотоксины вирусов стимулируют образование антител, которые, фиксируясь с соответствующим токсином на мембране эндотелиоцитов капилляров мозга при посредстве комплимента, вызывают воспаление аллергического типа. При этом происходит открытие плотных межэндотелиальных контактов и резкое набухание отростков астроцитов, что позволяет белкам преодолевать нарушенный барьер [14].

Проникновение в кровь НСБ, обладающих высокой антигенной активностью, вызывает выработку антител иммунной системой организма, не имеющей к ним толерантности. Выявление высокого уровня белка NS100 в период разгара клещевой инфекции свидетельствует о их патологической роли в патогенезе клещевых инфекций. Значительное повышение белка NS100 в сыворотке крови детей с менингеальными и менингоэнцефалитическими формами клещевых инфекций, возможно, свидетельствует о зависимости между уровнем NS100 и тяжестью поражения нервной системы при клещевых инфекциях, а также о возможной связи между концентрацией NS100 и периодом болезни. Необходимо дальнейшее изучение данного аспекта для определения возможности прогнозирования течения клещевых инфекций у детей.

Получение информации о степени повреждения нервных клеток можно использовать в клинической практике для повышения эффективности лечения и уменьшения неблагоприятных исходов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ананьева, Л.П. Иксодовые клещевые боррелиозы в практике терапевта (Болезнь Лайма) /Ананьева Л.П. //Рос. Мед. журн. – 2007. – № 1. – С. 37-41.
2. Коренберг, Э.И. Изучение и профилактика микстинфекций, передающихся иксодовыми клещами /Коренберг Э.И. //Вестн. РАМН. – 2001. – № 11. – С. 41-45.
3. Попонникова, Т.В. Клинические аспекты микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у детей /Попонникова Т.В. //Журн. инфекц. патол. – 2004. – Т. 11, № 3-4. – С. 85-87.
4. Tick-borne encephalitis virus in a high endemic area in Kemerovo /Essbauer S., Dobler G., Pfeffer M., Poponnikova T. – Munich, Biological medical defence, 2007. – P. 11.
5. Poponnikova, T.V. Specific Clinical and 1epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia /Poponnikova T.V. International //J. of Med. Microbiol. – 2006. – V. 296(S1). – P. 59-62.
6. Оберт, А.С. Иксодовые клещевые боррелиозы: Нозогеографические и медико-экологические аспекты /А.С. Оберт, В.Н. Дроздов, С.А. Рудакова. – Новосибирск, 2001. – 110 с.
7. Беляева, И.А. Нейроспецифические белки в крови и ликворе при клещевых нейроинфекциях (клинико-диагностические и прогностические аспекты) /И.А. Беляева: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995. – 28 с.
8. Иммуноферментный анализ нейроспецифических белков в диагностике нервно-психических заболеваний /Чехонин В.П., Гурина О.И., Рябухин И.А. и др. //Рос. психиатр. журн. – 2006. – № 6. – С. 41-48.
9. Иммунная система головного мозга и ЦСЖ при нейрохирургической патологии /Старченко А.А., Хилько В.А., Комарец С.А. и др. //Иммунология. – 2002. – Т. 23, № 4. – С. 250-255.

10. Ковалева, Т.А. Нейроспецифические белки и антитела к белкам мозга у больных с нейроинфекциями /Ковалева Т.А., Сачек М.М. //Вестн. фармации. – 2004. – № 2. – С. 65-68.
11. Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children /Berger R.P., Pierce M.C., Wisniewski S.R. et al. //Pediatrics. – 2002. – V. 109. – P. E31.
12. Клинико-иммунологические аспекты острого клещевого энцефалита у детей в зависимости от преморбидного состояния иммунной системы /Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Ханипова Л.В. и др. //Эпидемиол. и инф. болезни. – 2004. – № 2. – С. 47-52.
13. Элиминация нейроспецифических белков из ЦНС (патогенетические и методические аспекты) /Чехонин В.П., Лебедев С.В., Гурина О.И. и др. //Вестн. Рос. АМН. – 2006. – № 6. – С. 3-11.
14. Бредбери, М. Концепция гематоэнцефалического барьера /Бредбери М. – М., 1983. – 480 с.

ДОБЛЕР Г. (DOBLER G.)[1], ПОПОННИКОВА Т.В.[2]
[1]*Institute of Microbiology, Munich, Germany*
[2]*Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово*

ЗНАЧЕНИЕ АРБОВИРУСОВ И ДРУГИХ ТРАНСМИССИВНЫХ И ЗООНОЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ В ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

С целью определения медицинского значения различных патогенов для детей Западной Сибири 104 сыворотки крови от детей с различными неврологическими синдромами исследовано на содержание антител к вирусу клещевого энцефалита, вирусу Кемерово, Tahyna-вирусу, хантавирусу, клещевым риккетсиозам группы пятнистой лихорадки, Francisella tularensis, Coxiella burnetii, Brucella abortus и Brucella melitensis. В 35 пробах (32,7 %) выявлены IgM к вирусу клещевого энцефалита с низкой авидностью. В 4 пробах (3,8 %) выявлены IgG при отсутствии IgM к вирусу клещевого энцефалита. В 1 случае выявлен положительный результат к вирусу Кемерово. Ни одна из 104 проб не была серопозитивна к вирусам группы Калифорнийского энцефалита или к хантавирусам. В 8 пробах (7,7 %) выявлены IgG в титрах ≥ 1 : 64 против риккетсий группы пятнистой лихорадки. В 8 пробах (7,7 %) выявлены IgM в титрах > 1 : 64 против риккетсий группы пятнистой лихорадки. Ни в одном из случаев серологического подтверждения инфекций, вызываемых Francisella tularensis, Coxiella burnetii или Brucella spp. не выявлено. Полученные результаты подтверждают ведущую роль вируса клещевого энцефалита как этиологического фактора в развитии неврологической патологии. Результаты исследования не подтвердили полученные ранее данные об интенсивной циркуляции вирусов группы Калифорнийского энцефалита в Сибири.

Инфекции центральной нервной системы могут быть вызваны многочисленными агентами. Среди них вирусы, бактерии, грибы и простейшие. Тем не менее, более чем в 50 % случаев инфекционных поражений нервной системы этиологический фактор установить не удается (Granerod et al. 2007, Studahl et al., 1998). Зоонозные инфекции передаются от животных к человеку переносчиками (в том числе клещами, комарами) или от их естественных хозяев (в том числе грызуны, скот). Некоторые возбудители трансмиссивных и зоонозных инфекций могут вызывать поражение центральной нервной системы. Среди них вирус клещевого энцефалита, имеющий три подтипа — Западный, Сибирский и Дальневосточный, — наиболее значимый этиологический фактор, вызывающий тяжелые формы инфекционных поражений центральной нервной системы в Европе и Северной Азии (Suss et al., 2005).

Медицинское значение некоторых других вирусов, таких как вирусы группы Калифорнийского энцефалита, орбивирусы, в настоящее время не известно (L'vov et al., 1991, Libikova et al., 1964). Не изучена и этиологическая роль бактерий, передающихся животными и переносчиками, в патологии человека.

В Западной Сибири некоторые трансмиссивные и зоонозные болезни известны как эндемичные. Среди них наиболее значимым считается клещевой энцефалит (КЭ) (Zlobin et al., 1996). Однако, роль других вирусов в развитии инфекционных поражений нервной системы в регионе неизвестна. Вирус Кемерово, вирус рода Orbivirus семейства Reoviridae был изолирован из крови пациентов с менингоэнцефалитом (Libikova et al., 1978). Серологически родственные вирусы (вирус Tribec, вирус Lipovnik) были обнаружены у пациентов с нейроинфекциями в Центральной Европе (Libikova et al., 1965). Вирусы группы Калифорнийского энцефалита (Tahyna вирус, вирус Snowshoe Hare, Inkoo вирус) и вирусы группы Bunyamwera (Batai вирус) известны и широко распространены за пределами Европы и Азии (Hubalek, et al. 1996, L'vov et al., 1991). Есть основания предполагать, что они могут быть причиной развития менингита и менингоэнцефалита у детей и новорожденных.

Некоторые бактерии известны как этиологические факторы инфекционных поражений нервной системы. Среди зоонозных инфекций хорошо изучены бруцеллез, вызываемый Brucella spp. (Tena D et al., 2006, Haji-Abdolbagi et al., 2008), инфекция, вызываемая Coxiella burnetii, этиологическим агентом Q лихорадки. Однако в качестве этиологических агентов нейроинфекций эти возбудители идентифицируются редко (Bernit et al., 2002, Kofteridis et al., 2004). Этиологический потенциал риккетсий группы пятнистой лихорадки не изучен. Однако при инфекциях, вызываемых некоторыми видами риккеттсий (Rickettsia typhi, Rickettsia prowazekii, Rickettsia japonica)

развиваются хорошо известные клинические проявления (Araki et al., 2002, Kodama et al., 2003).

В ходе представленного исследования проведены серологические тесты для выявления специфических антител к возбудителям КЭ, орбивирусам, вирусам группы калифорнийского энцефалита у детей с различными формами инфекционного поражения нервной системы. Кроме антител к вирусным патогенам, сыворотка крови пациентов исследовалась на наличие антител к Brucella spp., Coxiella burnetii и риккетсиям группы пятнистой лихорадки (Rickettsia conorii).

Цель исследования – получение информации о роли вирусных и бактериальных патогенов в развитии нейроинфекций у детей в Западной Сибири. Особый интерес представлял вирус Кемерово, впервые изолированный более 50 лет назад и до настоящего времени практически не изученный.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

104 сыворотки крови от детей, получавших лечение в Клинике неврологии КемГМА по поводу различных формам инфекционного поражения нервной системы, исследованы на содержание антител к вирусу клещевого энцефалита, вирусу Кемерово, Tahyna-вирусу, хантавирусу, клещевым риккетсиозам группы пятнистой лихорадки. Для определения IgM и IgG к вирусам и риккетсиям применялась реакция непрямой иммунофлюоресценции с использованием коммерческих диагностических наборов (Dako, Hamburg, Germany) по инструкции производителя. Антитела к бактериальным патогенам определяли в ELISA с применением тест-систем Euroimmun, Lubeck, Germany, при этом положительные результаты подтверждали вторым методом (ИФА, Euroimmun, Lubeck, Germany Western Blot).

Антитела к вирусу Кемерово и Tahyna-вирусу (группа Калифорнийского энцефалита) определялись в реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием тест-систем, изготовленных и любезно предоставленных Dr. Jurgen Pilaski, Dusseldorf, Germany.

IgG- и IgM-антитела к риккетсиям группы пятнистой лихорадки определялись в микро-иммунофлюоресцентном тесте с использованием коммерческих наборов к Rickettsia conorii (Genzyme-Virotech, Russelsheim, Germany). Антитела к Coxiella burnetii определялись в скрининге методом ELISA (Virion-Serion, Wurzburg, Germany). Антитела к Brucella spp. выявлялись также методом (Fa. Virion-Serion, Wurzburg, Germany). Все тесты ELISA и интерпретация результатов проводились согласно инструкциям производителей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в 35 пробах из 104 (32,7 %) выявлены IgM к вирусу клещевого энцефалита. В случаях обнаружения IgG (4 пробы, в титрах 1 : 40) выявлена их низкая авидность. Оба параметра характерны для острого клещевого энцефалита.

Таким образом, по меньшей мере, у трети обследованных детей с клинической картиной острого инфекционного поражения центральной нервной системы подтвержден весенне-летний клещевой энцефалит. Повторное тестирование выявило неспецифический характер IgM в 4 случаях.

В 4 пробах (3,8 %) выявлены IgG при отсутствии IgM к вирусу клещевого энцефалита, что характерно для реконвалесценции после острого клещевого энцефалита или для состояния после вакцинации против клещевого энцефалита. В 1 случае выявлен положительный результат к вирусу Кемерово. Ни одна из 104 проб не была серопозитивна к вирусам группы Калифорнийского энцефалита или к хантавирусам (Puumala), подтверждая, что данные инфекции, передающиеся через укусы комаров, не имели отношения к развитию заболевания у обследованных детей.

Антитела к бактериальным агентам в обследованной группе были низкими или отсутствовали. В 8 пробах (7,7 %) выявлены IgG в титрах ≥ 1 : 64 против риккетсий группы пятнистой лихорадки, характеризующие состояние после перенесенного заболевания. При этом у 5 из них выявлены IgM и IgG к вирусу клещевого энцефалита, т.е. острое инфекционное поражение нервной системы было обусловлено микст-инфекцией. Ни в одном из случаев серологического подтверждения инфекций, вызываемых Francisella tularensis, Coxiella burnetii или Brucella spp. не выявлено. Учитывая возможность перекрестных реакций между риккеттсиями группы пятнистой лихорадки, окончательно возбудитель заболевания в данных случаях не был установлен. Предположительно, этиологическим агентом в этих случаях могла быть Rickettsia sibirica или ее подвид Rickettsia sibirica subsp. mongolotimonae.

Результаты исследования подтвердили, что вирус клещевого энцефалита является основным этиологическим фактором развития острых инфекционных поражений центральной нервной системы у детей в Кемеровской области. В структуре клещевых нейроинфекций у детей клещевой энцефалит составляет около 30 %. Этот результат закономерен, т.к. Западная Сибирь занимает одно из ведущих мест в мире по заболеваемости клещевым энцефалитом. Показатели заболеваемости варьируют от 10,5/100000 в Новосибирской области (Ierusalimsky, 2001) до >70/100000 в Томской области (Zhukova et al., 2002). В некоторых районах Кемеровской области заболеваемость достигала 20,5/100000 (Zlobin et al., 1996). У 79 % детей с серологически подтвержденным клещевым энцефалитом болезнь протекала в виде менингита или менингоэнцефалита, у 21 % – в виде об-

щеинфекционного синдрома. Клещевой энцефалит у детей характеризуется более тяжелым клиническим течением в сравнении с нейроинфекциями другой этиологии.

В ходе исследования в одной пробе сыворотки крови выявлены специфические антитела к вирусу Кемерво, который передается клещами и относится к роду Orbivirus. Обнаружены только антитела класса G в низких титрах (1 : 40), что характерно для состояния после перенесенной инфекции. Вирус Кемерово был изолирован в Кемеровской области от пациентов с лихорадочными состояниями, которые трактовались как «лихорадочная форма клещевого энцефалита» (Chumakov, 1963). Было выдвинуто предположение о возможности более тяжелого течения менингоэнцефалитической формы клещевого энцефалита при его сочетании с инфекцией, вызванной вирусом Кемерово (Chumakov, 1963, Libikova et al., 1978), подобно известным особенностям течения болезни в Европе, вызываемой Tribec вирусом. Полученные нами данные не подтверждают эту гипотезу. Однако результаты исследования свидетельствуют, что вирус Кемерово все-таки циркулирует в природе региона, где он был впервые изолирован более 50 лет назад. Возможная этиологическая роль вируса Кемерово в развитии инфекционных поражений нервной системы должна изучаться, хотя, согласно полученным в ходе данного исследования данным, эта роль должна быть незначительной.

Полученные данные не подтвердили выдвинутое на основании проводившихся в 1990-е годы исследований предположение о распространенности в регионе вирусов группы калифорнийского энцефалита (Butenko et al., 1995, Demikhov et al., 1991, Chaporgina et al. 1995, L'vov et al., 1997). Согласно результатам одного из исследований, по меньшей мере, 3 вируса группы калифорнийского энцефалита циркулируют в Сибири: Tahyna вирус, Snowshoe Hare вирус и Inkoo вирус (Mitchell et al., 1993). Возможно, индустриальное освоение ландшафта Кемеровской области в последние десятилетия привело к изменению экологической ситуации и условий обитания переносчиков данных возбудителей — комаров, как это произошло с природным очагом Tahyna вируса в Северо-Западной Германии. Этот природный очаг был активен до 1980 г. и оказался разрушен во время реконструкции речной долины (Pilaski et al., 1985, Dobler, unpublished observations). Проведенные ранее исследования показали, что вирусы группы Калифорнийского энцефалита могут вызывать менингит и энцефалит в России (Kolobkhina et al., 1989, 1998). Согласно результатам нашего исследования, вирусы данной группы более не циркулируют в регионе или их циркуляция сохраняется на низком уровне в отдельных районах, где случаи заболевания людей не возникают. Таким образом, эти вирусы не имеют существенного значения как этиологические агенты инфекционных поражений нервной системы.

Сибирь известна как эндемичный регион для различных видов риккетсий. Среди них Rickettsia sibirica и ее подвиды Rickettsia mongolotimonae, Rickettsia aeschlimannii и некоторые новые, еще не имеющие названий виды (Rehacek et al. 1988, Shpynov et al., 2001, 2003, 2004). Риккетсии патогенны для человека и вызывают типичную клиническую картину пятнистой лихорадки. Их потенциальные возможности вызывать поражение центральной нервной системы не изучены, некоторые виды риккетсий могут быть причиной неврологических расстройств (Kodama et al., 2003, Araki et al., 2002, Galanakis et al. 2002, Vander et al., 2003). До сих пор неясно, может ли Rickettsia sibirica, распространенный на территории Кемеровской области вид риккетсий, быть одним из этиологических агентов нейроинфекций. В 5 случаях выявлены серологические признаки острого риккетсиоза группы пятнистой лихорадки. Однако использование полученных положительных результатов серологических тестов для обоснования диагноза или целесообразность их рассмотрения в рамках клещевой микст-инфекции требует дальнейшего изучения. Полученные данные свидетельствуют о широкой распространенности риккеттсий группы пятнистой лихорадки в окрестностях г. Кемерово, поэтому в случаях заболеваний, проявляющихся симптомами пятнистой лихорадки, в круг дифференциальной диагностики необходимо включать риккетсиозы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о менее важной роли риккетсий в развитии нейроинфекций в Кемеровской области в сравнении с вирусом клещевого энцефалита.

Результаты исследования также показали, что Coxiella burnetii, возбудитель Q лихорадки, встречается редко: антитела к Coxiella burnetii в низких титрах выявлены только в двух пробах. Таким образом, Coxiella burnetii не может считаться одним из важных этиологических агентов, вызывающих поражения нервной системы в Кемеровской области.

Другой исследованный патоген, Brucella spp., вероятно, не играет существенной роли в развитии патологии нервной системы в Кемеровской области, т.к. ни одна из проб не была серопозитивна. Однако в проведенных ранее исследованиях показана широкая распространенность Brucella suis и Brucella ovis в Сибири. Два вида данного возбудителя были обнаружены у грызунов и оленей (Kalinovskii et al. 1995). В урбанизированной, с развитой промышленностью Кемеровской области инфекции, связанные с Brucella spp., практически не возникают. И Coxiella burnetii,

и Brucella spp. передаются от животных или через молочные продукты при некачественном их приготовлении или ненадлежащем ветеринарном контроле за сельскохозяйственными животными. В Кемеровской области, где большинство населения составляют городские жители, наблюдается контраст между отсутствием или низким уровнем трансмиссивных зоонозов, передающихся от сельскохозяйственных животных, и широкой распространенностью клещевых инфекций, в том числе клещевого энцефалита. В природных очагах риску заболевания клещевым энцефалитом подвержены преимущественно сельские жители. Горожане подвергаются риску контакта с клещами во время рекреационной активности. Однако относительно высокий уровень заболеваемости городского населения в Кемеровской области может объясняться непосредственной близостью природных очагов к черте города, существованием их в лесопарковых зонах города (Dobler et al., 2008). Полученные данные подтверждают важную роль вируса клещевого энцефалита в развитии инфекционных поражений нервной системы в Сибири. Другие клещевые и передающиеся комарами вирусы или трансмиссивные бактериальные зоонозы существенного эпидемиологического значения не имеют, за исключением риккетсиозов, значение которых в патологии человека нуждается в дальнейшем изучении.

Работа выполнена при технической поддержке Heike Prabel и Peter Klein и финансовом участии Novartis Deutschland GmbH, Marburg и Baxter Deutschland GmbH, Heidelberg.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Acute meningitis due to Brucella spp. /Tena D., Gonzalez-Praetorius A., Lopez-Alonso A. et al. //Europ. J. Pediatr. – 2006. – V. 165(10). – P. 726-727.
2. Aetiology of Encephalitis: A Multi-Centre Prospective Study /Granerod J., Ambrose H.E., Clewley J.P. et al. //In: International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2007. – Vienna, 2007.
3. California encephalitis infections in the Ryazan region of Russia /Demikhov V.G., Chaitsev V.G., Butenko A.M. et al. //Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1991. – V. 45(3). – P. 371-376.
4. «Candidatus Rickettsia tarasevichiae» in Ixodes persulcatus ticks collected in Russia /Shpynov S., Fournier P.E., Rudakov N., Raoult D. //Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2003. – V. 990. – P. 162-172.
5. Chumakov, M.P. Report on the isolation from Ixodes persulactus ticks and from patients in western Siberia of a virus differing from the agent of tick-borne encephalitis /Chumakov M.P. //Acta Virol. – 1963. – V. 7. – P. 82-83.
6. Clinical and laboratory findings in neuroborreliosis: review of 31 cases /Hadji-Abdolbagi M., Rasooli-Nejad M., Jafari S. et al. //Arch. Iran. Med. – 2008. – V. 11(1). – P. 21-25.
7. Clinical study of Japanese spotted fever and its aggravating factors /Kodama K., Senba T., Yamauchi H. et al. //J. Infect. Chemother. – 2003. – V. 9(1). – P. 83-87.
8. Detection and identification of spotted fever group rickettsiae in Dermacentor ticks from Russia and central Kazakhstan /Shpynov S., Parola P., Rudakov N. et al. //Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2001. – V. 20. – P. 903-905.
9. Detection of a rickettsia closely related to Rickettsia aeschlimannii, «Rickettsia heilongjiangensis» Rickettsia sp. strain RpA4, and Ehrlichia muris in ticks collected in Russia and Kazakhstan /Shpynov S., Fournier P., Rudakov N. et al. //J. Clin. Microbiol. – 2004. – V. 42. – P. 2221-2223.
10. Diseases associated with viruses of the California encephalitis serogroup /Kolobukhina L.V., L'vov D.K., Skvortsova T.M. et al. //Vopr. Virusol. – 1998. – V. 43(1). – P. 14-17.
11. Distribution of viruses from the California encephalitis serogroup (Bunyaviridae, Bunyavirus) in the northern expanses of Russia /L'vov S.D., Gromashevskii V.L., Morozova T.N. et al. //Vopr. Virusol. – 1997. – V. 42(5). – P. 229-235.
12. Dobler, G. Arboviruses causing neurological disorders of the central nervous system /Dobler G. //Arch. Virol. Suppl. – 1996. – V. 11. – P. 33-40.
13. Facial paralysis and meningitis caused by Rickettsia typhi infection /Vander T., Medvedovsky M., Valdman S., Herishanu Y. //Scand. J. Infect. Dis. – 2003. – V. 35(11-12). – P. 886-887.
14. Hubalek, Z. Arthropod-borne viruses of vertebrates in Europe /Hubalek Z., Halouzka J. //Acta Sci. Nat. Acad. Sci. Bohem. Brno. – 1996. – V. 30(4-5). – P. 1-96.
15. Ierusalimsky, A.P. Tick-borne encephalitis. A handbook for physicians. Nauka /Ierusalimsky A.P. – Novosibirsk, 2001.
16. Isolation from Ixodes persulactus ticks of cytopathogenic agents (Kemerovo virus) differing from tick-borne encephalitis virus and some of their properties /Libikova H., Mayer V., Kozuch O. et al. //Acta Virol. – 1964. – V. 8. – P. 289-301.
17. Japanese spotted fever involving the central nervous system: two case reports and a literature review /Araki M., Takatsuka K., Kawamura J., Kanno Y. //J. Clin. Microbiol. – 2002. – V. 40(10). – P. 3874-3876.
18. Kalinovskii, A.I. Brucellosis in Siberia nadn the Far East /Kalinovskii A.I., Repina L.P., Innokent'eva T.I. //Med. Parazitol. (Mosk.). – 1995. – V. 4. – P. 42-45.
19. Libikova, H. Viruses related to the Kemerovo virus in Ixodes ricinus in Czechoslovakia /Libikova H., Rehacek J., Somogyiova J. //Acta Virol. – 1965. – V. 9. – P. 76-82.
20. Neurological complications of acute Q fever infection /Kofteridis D.P., Mazokopakis E.E., Tselentis Y., Gikas A. //Eur. J. Epidem. – 2004. – V. 19(11). – P. 1051-1054.
21. Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature /Bernit E., Pouget J., Janbon F. et al. //Arch. Intern. Med. – 2002. – V. 162(6). – P. 693-700.
22. Orbiviruses of the Kemerovo complex and neurological disease /Libikova H., Heinz F., Ujhzyova D., Stunzner D. //Med. Microbiol. Immunol. – 1978. – V. 166. – P. 255-263.
23. Pilaski, J. Detection of Tahyna virus in mosquitoes of two different European natural foci /Pilaski J., Mackenstein H. //Zbl. Bakt. I. Orig. – 1985. – V. 180. – P. 394-420.
24. Rehacek, J. Acari-borne rickettsiae and rickettsioses in Eurasia /Rehacek J., Tarasevich I. //Veda, Publishing house of the Slovak Academy of Sciences. – Bratislava, Slovakia, 1988.
25. Rickettsia typhi infection presenting as subacute meningitis /Galanakis E., Gikas A., Bitsori M., Sbyrakis S. //J. Clin. Neurol. – 2002. – V. 17(2). – P. 156-157.

26. Serodiagnosis and epidemiology of a California encephalitis group of infections in the Ryazan region /Butenko A.M., Demikhov V.K., Nedialkova M.S., Lavrova N.A. //Vopr. Virusol. – 1995. – V. 40(1). – P. 17-21.
27. Studahl, M. Acute viral encephalitis in adults - a prospective study /Studahl M., Bergstrom T., Hagberg L. //Scand. J. Inf. Dis. – 1998. – V. 30(3). – P. 215-220.
28. Suss, J. Anstieg der Prдvalenz der Fruhsommer-Meningoenzephalitis in Europa /Suss J. //Dtsch. Med. Wochenschr. – 2005. – V. 130(22). – P. 1397-1400.
29. The circulation of California encephalitis complex and Batai virus in the Lake Baikal region (serological research data) /Chaprogina E.A., Feoktistov E.A., Butenko A.M. et al. //Med. Parazitol. (Mosk.). – 1995. – V. 4. – P. 56-60.
30. The circulation of viruses of the California encephalitis and the Bunyamwera groups (Bunyaviridae, Bunyavirus) on the north-eastern Russian plain /L'vov S.D., Gromashevskii V.L., Kanev E.F. et al. //Vopr. Virusol. – 1991. V. 36(1). – P. 31-34.
31. The clinico-laboratory characteristics of cases of diseases connected with viruses of the California encephalitis complex in the inhabitants of Moscow /Kolobukhina L.V., L'vov D.K., Butenko A.M. et al. //ZH Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. – 1989. – V. 10. – P. 68-73.
32. Tick-borne encephalitis virus in a high endemic area in Kemerovo (Western Siberia, Russia) /Dobler G., Zшller G., Poponnikova T. et al. //Int. J. Med. Microbiol. – 2008 (in press).
33. Vector and host relationships of California serogroup viruses in Western /Mitchell C.J., L'vov S.D., Savage H.M. et al. //Siberia Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1993. – V. 49(1). – P. 53-62.
34. Zhukova, N.G. Tick-borne encephalitis in Tomsk oblast: Etiology, clinical features, diagnosis, prevention and treatment /Zhukova N.G., Komandenko N.I., Podoplekina I.E. – STT, Tomsk, 2002.
35. Zlobin, V.I. Tick-borne encpehalitis: Etiology, epidemiology and prophylaxis in Siberia /Zlobin V.I., Gorin O.Z. – Nakau, Novosibirsk, 1996.

ДОБЛЕР Г. (DOBLER G.)[1], ХУФЕРТ Ф.(HUFERT F.)[2]
[1]*Институт микробиологии, Мюнхен, Германия*
[2]*Отдел клинической вирологии, Институт вирологии Университета Геттингена, Геттинген, Германия*

ИЗУЧЕНИЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ПРОЕКТЕ «АРБОВИРУСЫ»

Вирус клещевого энцефалита имеет наибольшее медицинское значение среди передающихся клещами вирусов в Европе. До сих пор неизвестно, зависит ли патогенез заболевания от субтипа или штамма вируса, и чем объясняется вариабельность тяжести течения болезни – от бессимптомной до тяжелых менингитов и энцефалитов. Вопросы циркуляции отдельных штаммов вируса клещевого энцефалита и их взаимодействия в переносчиках и естественных хозяевах представлены в единичных исследованиях. Распространенность, сезонные и ежегодные колебания зараженности вирусом клещевого энцефалита клещей и естественных хозяев, грызунов и диких животных, в Центральной Европе не выяснены и будут предметом изучения в рамках международного исследовательского проекта.

Механизмы вирулентности вируса клещевого энцефалита, включая нейроинвазивность, роль в этих процессах макроорганизма изучены недостаточно. В антиген-презентирующих клетках – миелоидных плазмоцитоидных и моноцитах происходит первичная репликация вируса в организме человека. Влияние субтипов и штаммовой вариабельности вируса клещевого энцефалита на функции клеток, роль этих клеток в диссеминации вируса и механизмы иммуномодуляции нуждаются во всестороннем изучении. Для исследования нейроинвазивности различных штаммов вируса клещевого энцефалита будут использованы мышиные модели. Нейропатогенность субтипов и штаммов вируса тестируется на модели клеточных культур нейробластомных и глиобластомных клеток. Изолятам вируса клещевого энцефалита будет дана молекулярная характеристика. Оценка апоптоза различных типов клеток при культивации различных субтипов и штаммов вируса клещевого энцефалита позволит выяснить некоторые механизмы и особенности вирулентности. Роль интерферонов в патогенезе клещевого энцефалита находится на начальной стадии изучения. Вирусные штаммы, обладающие различной вирулентностью, могут иметь существенные различия антиинтерфероновых профилей. При клещевом энцефалите недавно была показана супрессия NS5 белком интерферон-триггерных сигнальных цепей в инфицированных клетках, но неизвестно, может ли вирус клещевого энцефалита также подавлять индукцию интерферона в инфицированных клетках. Планируется исследование полных антиинтерфероновых профилей и чувствительности к интерферону различных штаммов вируса клещевого энцефалита.

Клещевой энцефалит (КЭ) – широко распространенная в Европе и Северной Азии эндемичная вирусная инфекция с поражением центральной нервной системы. Инфекция вызывается вирусом клещевого энцефалита семейства Flaviviridae, передается преимущественно через укусы клещей, однако возможен алиментарный путь заражения при употреблении молока зараженных коз в фазу виремии. Принято считать, что вирус КЭ имеет 3 субтипа. Западный субтип распространен в Центральной и Восточной Европе и Западных регионах России. Сибирский субтип обнаружен на Западе России, в Сибири и на севере Монголии. Дальневосточный субтип распространен на территории от Восточной Сибири и дальневосточной части России до северных регионов Китая и Японии.

Клещевой энцефалит манифестирует различными клиническими синдромами. Степень тяжести заболевания может варьировать в широких пределах – от инаппарантных форм до тяжелых поражений ЦНС. Инфекции, вызванные Западным субтипом вируса КЭ, характеризуются преимущественно мягким течением, причем тяжесть течения коррелирует с возрастом, а летальность не превышает 1-2 %. Сибирский субтип вируса КЭ может вызывать более тяжелое течение болезни с поражением ЦНС и летальными исходами, в том числе у детей (Poponnikova, 2005). Дальневосточный субтип вызывает развитие наиболее тяжелых форм клещевого энцефалита, которые могут быть причиной летальных исходов (Pogodina et al., 2004; 2005). В редких случаях клещевой энцефалит, вызванный Сибирским субтипом, может протекать в хронической форме, что не характерно для Западного субтипа (Nadezhdina, 2001). Причины различия в тяжести клинических проявлений и исхо-

дов инфекции остаются неясными. Имеются разрозненные и фрагментарные сведения об особенностях вируса и иммунной системы макроорганизма при КЭ, однако целостного представления о роли различных факторов в формировании клинической картины и исхода КЭ не сформировано.

Международный исследовательский проект по изучению различных аспектов патогенеза КЭ поддержан Министерством Исследований и Технологий Германии. В сотрудничестве с Кемеровской государственной медицинской академией планируется изучить особенности иммунного статуса у больных с различными клиническими формами КЭ и выявить спектр встречающихся на территории Кемеровской области штаммов вируса КЭ.

Дизайн исследования предполагает культивирование изолированных вирусов на клеточных культурах. Для других флавивирусов (в том числе вируса Западного Нила) могли быть показаны существенные различия в индукции и ингибиции интерфероновой системы (Keller et al., 2007), которые играют важную роль в патогенезе и формировании клинической картины инфекции. В отношении вируса КЭ роль этих механизмов не выяснена и будет предметом изучения в рамках проекта (Michalowska-Wender et al., 2006; Atrasheuskaya et al. 2006; Gritsun et al., 2003; Grygorczuk et al., 2006; Lepei et al., 2007).

Вирус КЭ будет изолироваться из клещей и из материала пациентов в различных районах Германии с использованием real time-RT-PCR. В случаях положительных результатов материал будет использован для культивации вируса на клеточных культурах (Vero cells, PS cells, BHK-21 cells). Изоляты вирусов будут охарактеризованы путем сиквенса полного вирусного генома с целью детекции нуклеотидной вариабельности Западного субтипа вируса КЭ и определения геномных маркеров патогенности (Pogodina et al., 1991).

Изолированные штаммы вируса КЭ будут тестированы по ростовым характеристикам на клеточных культурах макрофагов с последующим сравнительным анализом новых и коллекционных штаммов (Hypr, Neudorfl, Absettarov) из института микробиологии Мюнхена.

В сотрудничестве с Кемеровской государственной медицинской академией планируется изолировать штаммы вируса клещевого энцефалита Сибирского субтипа из клещей и клинического материала с последующим секвенированием и тестирование ростовых характеристик (Frolova et al., 1987; Pogodina et al., 1991, Gritsun et al., 2003). Изоляты от пациентов с хроническим КЭ планируется сравнить с изолятами от пациентов с острым КЭ (Pogodina et al., 1985). Изоляты от клещей будут сравниваться с изолятами от пациентов для детекции мутаций вирусного генома, которые могут быть индуцированы иммунными механизмами или возникшими при селекции штаммов, что имеет значение для понимания патомеханизмов хронического КЭ. Ростовые характеристики Западного и Сибирского субтипов целесообразно сравнивать с таковыми Дальневосточного субтипа, штамм Софьин. Вирус КЭ Дальневосточного субтипа представляется наиболее патогенным.

Все штаммы будут тестированы на клеточных культурах из центральной нервной системы. Культуры клеток нейробластомы и глиобластомы будут инфицированы вирусом КЭ с последующим изучением ростовых характеристик (Gritsun et al. 2003) с целью выявления их различий у вирусных субтипов в клеточной линии глиобластомы DBTRG-05MG и клеточной линии нейробластомы IMR-32. В данных клеточных линиях уже выявлены различия этих показателей для других нейротропных флавивирусов (вирус Японского энцефалита) (Yang et al., 2004). Необходимо выяснить, коррелирует ли вирулентность штамма вируса КЭ с ростом штаммов на клеточной культуре. При этом будут исследованы механизмы апоптоза различных типов клеток, инфицированных вирусом КЭ (Samuel et al., 2007; Kleinschmidt et al., 2003).

Изоляты вируса из Института микробиологии Мюнхена будут предоставлены для исследования партнерам в рамках проекта. В отделе вирологии Университета Геттингена вирусные штаммы трех субтипов будут использованы для тестирования ростовых характеристик на клеточной модели. Ростовые характеристики вируса КЭ будут тестированы на инактивированных и активированных мононуклеарных клетках. Инфицированные клетки будут исследованы на предмет презентации антигена, ко-стимуляции, клеточной адгезии, развивающихся и стабильных маркеров поверхностной модуляции, инфицированных вирусом КЭ клеток. Продукция IL-6, IL-10, и TNF-α изучалась на инфицированных и неинфицированных клетках (Overbergh et al., 2003). Фагоцитарная активность инфицированных клеток будет оценена в тесте FITC-Dextran. Нарушение фагоцитарной активности может повышать степень виремии и потенциально повышать нейроинвазивность. В ходе исследования планируется установить возможное влияние генетических факторов макроорганизма на тяжесть клинических проявлений или развитие хронических форм инфекции (Michalowska-Wender et al., 2006; Atrasheuskaya et al. 2006; Grygorczuk et al., 2006; Lepei et al., 2007).

Некоторые вирусные штаммы будут предоставлены участникам проекта отделом Вирологии Университета Фрайбурга, лаборатории которого специализированы на иммунологических исследованиях. Изучается чувствительность к интерферону различных вирусных штаммов и особеннос-

ти продукции интерферонов инфицированными клетками (Keller et al., 2006), особое внимание уделяется белку NS5, который, как показали результаты проведенных ранее исследований, ответственен за индукцию и подавление интерферонов для других флавивирусов (вирус Западного Нила, Langat) (Park et al., 2007, Evans et al, 2007). Продукция интерферонов будет определяться с использованием коммерческих тест-систем ELISA и real time-PCR. Планируется исследование материала пациентов на содержание специфических антител различных классов к отдельным белкам вируса (C, M, E, NS1, NS4, NS5) с использованием методов ELISA и Western blot при острой инфекции и в случаях хронического течения в сравнительном аспекте с особенностями формирования гуморального иммунитета при вакцинации.

В ходе планируемого исследования будут исследованы в сравнительном аспекте ростовые характеристики различных субтипов и штаммов вируса КЭ, а также их вирулентность и нейроинвазивность. Роль различных типов клеток (моноциты, макрофаги) и различных клеток центральной нервной системы (нейробластома, глиобластома) будут описаны и сопоставлены со свойствами штаммов вируса КЭ. Секвенирование генома вируса КЭ позволит идентифицировать мутации, ответственные за различные паттерны вирулентности.

Будет изучена роль различных иммунологических параметров, в том числе индукция цитокинов и интерферона различными штаммами вируса у больных клещевым энцефалитом. Различные классы антител к отдельным вирусным белкам будут выявляться с применением новых методов, что позволит определить, характеризуется ли тяжелая острая инфекция определенными паттернами изменений различных цитокинов, хемокинов и интерферона. Это позволит также выяснить вклад иммунологических механизмов в патогенез КЭ и, особенно, в процесс формирования хронического процесса при инфицировании Сибирским субтипом вируса КЭ.

Результаты планируемых исследований позволят углубить представления о генотипических и фенотипических особенностях различных субтипов и штаммов вируса КЭ в Центральной Европе, совершенствовать методы лабораторной диагностики. На основе результатов исследования патогенетических механизмов клещевого энцефалита могут быть усовершенствованы методы лечения, как клещевого энцефалита, так и других флавивирусных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА:

1. A model to study neurotropism and persistency of Japanese encephalitis virus infection in human neuroblastoma cells and leukocytes /Yang K.D., Yeh W.T., Chen R.F. et al. //J. Gen. Virol. – 2004. – V. 85. – P. 635-642.
2. Atrasheuskaya, A.V. Changes in immune parameters and their concentration in human cases of tick-borne encephalitis /Atrasheuskaya A.V., Fredeking T.M., Ignatyev G.M. //Clin. Exp. Immunol. – 2003. – V. 131. – P. 148-154.
3. Characteristics of tick-borne encephalitis virus strains isolated from patients with chronic diseases of the central nervous system /Pogodina V.V., Melerova R.A., Bochkova N.G., Koreshkova G.V. //Vopr. Virusol. – 1985. – V. 30. – P. 427-433.
4. Characterization of a Siberian Virus Isolated from a Patient with progressive chronic tick-borne encephalitis /Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I. et al. //J. Virol. – 2003. – V. 77. – P. 25-36.
5. Chemokines CXCL 10 and CXCL 11 in the cerebrospinal fluid of patients with tick-borne encephalitis /Lepei S.Z., Misic-Majerus L., Jeren T. et al. //Acta Neurol. Scand. – 2007. – V. 115. – P. 109-114.
6. Comparative analysis of virulence of the Siberian and Far Eastern subtypes of the tick-borne encephalitis virus /Pogodina V.V., Bochkova N.G., Karan L.S. et al. //Vopr. Virusol. – 2005. – V. 49. – P. 24-30.
7. Concentration of the beta-chemokine CCL5 (RANTES) in cerebrospinal fluid in patients with tick-borne encephalitis /Grygorczuk S., Zaikowska J., Swierzbinska R. et al. //Neurol. Neurochir. Pol. – 2006. – V. 40. – P. 106-111.
8. Differential activation of human monocyte-derived and plasmocytoid dendritic cells by West Nile virus generated in different host cells /Silva M.C., Guerrero-Plata A., Gilfoy F.D. et al. //J. Virol. – 2007. – V. 81. – P. 13640-13648.
9. Evaluation of soluble platelet cell adhesion molecule sPECAM-1 and chemokine MCP-1 (CCL2) concentration in CSF of patients with tick-borne encephalitis /Michalowska-Wender G., Losy J., Kondrusik M. et al. //Pol. Merkur. Lekarski. – 2006. – V. 20. – P. 46-48.
10. Evans, J.D. Differential effects of mutations in the NS4B on West Nile virus replication and inhibition of interferon signalling /Evans J.D., Seeger C. //J. Virol. – 2007. – V. 81. – P. 11809-11816.
11. Identification of Residues critical for the interferon Antagonist function of Langat virus NS5 reveals a role for the RNA-dependant RNA polymerase domain /Park G.S., Morris K.L., Hallett R.G. et al. //J. Virol. – 2007. – V. 81. – P. 6936-6946.
12. Inhibition of apoptosis prevents West Nile induced cell death /Kleinschmidt M.C., Michaelis M., Ogbomo H. et al. //BMC Microbiol. – 2007. – V. 7. – P. 49-56.
13. Moleclar hybridization with cloned fragments of tick-borne encephalitis (TBE) virus cDNA in acute and chronic TBE infection /Pogodina V.V., Frolova T.V., Frolova M.P. et al. //Acta Virol. – 1991. – V. 35. – P. 71-80.
14. Nadezhdina M.V. Clinical pathogenic peculiarities of chronic Russian tick-borne encephalitis /Nadezhdina M.V. //Zh. Neurol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. – 2001. – V. 101. – P. 10-15.
15. Pathogenesis of persistent and chronic forms of tick-borne encephalitis (experimental study) /Frolova T.V., Frolova M.P., Pogodina V.V. et al. //Zh Neuropathol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. – 1987. – V. 87. – P. 170-178.
16. Pogodina, V.V. Monitoring of tick-borne encephalitis virus populations and etiological structure of morbidity over 60 years /Pogodina V.V. //Vopr. Virusol. – 2005. – V. 50. – P. 7-13.
17. Poponnikova, T.V. Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia /Poponnikova T.V. //Int. J. Med. Microbiol. – 2006. – V. 296(S1). – P. 59-62.
18. Resistance to α/β interferon is a determinant of West Nile virus replication fitness and virulence /Keller B.C., Fredericksen B.L., Samuel M.A. et al. //J. Virol. – 2006. – V. 80. – P. 9424-9434.

19. Samuel, M.A. Caspase 3-dependant cell death of neurons contributes to the pathogenesis of West Nile virus encephalitis /Samuel M.A., Morrey J.D., Diamond M.S. //J. Virol. – 2007. – V. 81. – P. 2614-2623.
20. Shrestha, B. Infection and injury of neurons by West Nile encephalitis /Shrestha B., Gottlieb D., Diamond M.S. //J. Virol. – 2003. – V. 77. – P. 13203-13213.
21. The use of real-time riverse transcriptase PCR for the quantification of cytokine gene expression /Overbergh L., Giulietti A., Valckx B. et al. //J. Biomol. Tech. – 2003. – V. 14. – P. 33-43.
22. Tick-borne encephalitis virus NS1 glycoprotein during acute and persistant infection in cells /Bugrysheva J.V., Matveeva V.A., Dobrikova E.Y. et al. //Virus Res. – 2001. – V. 76. – P. 161-169.

ЖУКОВА Н.Г., ЛУКАШОВА Л.В., ДОБКИНА М.Н., ЛЕПЕХИН А.В.
Сибирский государственный медицинский университет,
г. Томск

КЛАССИФИКАЦИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

В данной статье приведены авторские дополнения к утвержденной (в соответствии с МКБ 10-го пересмотра) клинической классификации клещевого энцефалита (КЭ). Предложено введение в классификацию стертой формы, острого и хронического носительства антигена вируса КЭ, вариантов хронических форм (полиомиелитическая, кожевниковская эпилепсия, гипокинетический синдром (паркинсонизм), боковой амиотрофический синдром (БАС)), микст-инфекции. Представлены критерии степеней тяжести лихорадочной, менингеальной, острых и хронических очаговых форм. Рассмотрены типы течения носительства антигена вируса КЭ.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, классификация, клинические проявления.

In this article the authors' complementary comments to the confirmed (according to International Statistic Classification of 10th review – diseases) clinical classification of tick-borne encephalitis are given. The introduction of the sharp and chronical forms of carrying the antigene of tick-borne encephalitis virus, the variants of chronical forms (poliomyelitic, Kozhevnikoff epilepsy, hypokinetic syndrome (parkinsonism), side amyotrophic syndrome)), mixed infections is suggested. The criteria for the severity degrees of fever, meningeal, sharp and chronic furnace forms are presented. The types of the clinical course of carrying antigene of the tick-borne encephalitis virus are examined.

Key words: tick-borne encephalitis, classification, clinical manifistation.

Для диагностики, разработки тактики лечения и определения прогноза инфекционных заболеваний большое значение имеет классификация, основывающаяся на современных представлениях об этиопатогенезе, морфологии и клинической картине болезни. С нашей точки зрения, ценность любой классификации определяется возможностью ее применения как на группах больных с классификационной целью, так и у отдельного пациента при оценке достоверности диагноза.

Общеизвестно, что единая классификация значительно облегчает изучение любого заболевания, позволяет систематизировать материал и проводить сравнительный анализ по различным аспектам проблемы. В полной мере это относится и к клещевому энцефалиту (КЭ). В процессе его изучения многими авторами предлагались различные классификации. Однако все они, по мере накопления фактического материала как по патогенезу, так и, особенно, по клиническим проявлениям, а также по современным специфическим лабораторным методам исследования, являются недостаточно точными, информативными и не вполне отвечают нуждам практического здравоохранения. Даже последний пересмотр классификации острого периода КЭ, который был произведен в «Методических указаниях по клинике, диагностике и лечению клещевого энцефалита», изданных как приложение № 1 к приказу МЗ СССР № 141 от 9 апреля 1990 г. «О дальнейшем совершенствовании мероприятий по профилактике КЭ», не полностью удовлетворяет требованиям практических врачей.

Эти и многие другие проблемы нуждаются в дополнительном обсуждении и уточнении, что, в свою очередь, требует дальнейшего усовершенствования общепринятой в настоящее время классификации.

Предлагаем дополнение к существующей клинической классификации КЭ, которое позволит ответить на ряд вопросов, возникающих у практикующего врача.

По Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра клещевой вирусный энцефалит шифруется в рубрике А84.0. Традиционно по течению инфекционного процесса клещевой энцефалит делят на острые и хронические (прогредиентные) формы (табл. 1).

Острые манифестные (апаралитические) формы КЭ представлены лихорадочной, стертой и менингеальной формами.

Клинические проявления **лихорадочной формы КЭ** характеризуются гипертермией различной степени выраженности (37,5-40°С), продолжительностью до 7 дней и более. При этом пострадавшие жалуются на головную боль, общую слабость, тошноту, мышечные и суставные боли, сонливость и снижение настроения. В некоторых случаях могут наблюдаться явления менингизма без воспалительных изменений со стороны цереброспинальной жидкости, при этом выявляется повышение

Таблица 1
Клиническая классификация клещевого энцефалита

Клинические формы	Степень тяжести	Исходы
I. ОСТРЫЕ		
1. Лихорадочная (одно- и двухволновое течение)	Легкая Средняя Тяжелая	1. Выздоровление 2. Последствия инфекции 3. Переход в хроническую форму КЭ
2. Стертая		1. Выздоровление 2. Последствия инфекции 3. Переход в хроническую форму КЭ
3. Менингеальная	Легкая Средняя Тяжелая	1. Выздоровление 2. Остаточные явления 3. Последствия инфекции 4. Переход в хроническую форму КЭ
4. Очаговые: - полиомиелитическая - энцефалитическая - полиоэнцефалитическая - полиоэнцефаломиелитическая	Легкая Средняя Тяжелая	1. Переход в хроническую форму КЭ 2. Остаточные явления
II. ХРОНИЧЕСКИЕ (первично или последовательно прогредиентные)		
1. Полиомиелитическая 2. Кожевниковская эпилепсия 3. Гипокинетический синдром (паркинсонизм) 4. Боковой амиотрофический синдром (БАС)	Легкая Средняя Тяжелая	1. Остаточные явления (инвалидизации) 2. Прогредиентное течение (летальный исход)

внутричерепного давления. Как правило, в крови таких больных отчетливо прослеживается диагностическое нарастание титра антител к вирусу КЭ.

Предлагаем различать следующие степени тяжести лихорадочной формы:

- легкая – слабовыраженные симптомы интоксикации, температура тела не превышает 38°С, продолжительностью до 3 дней;
- средняя – умеренные симптомы интоксикации, температура тела до 39,5°С, продолжительностью от 3 до 7 дней;
- тяжелая – выраженные симптомы интоксикации, температура тела выше 39,5°С, продолжительностью свыше 7 дней.

В небольшом проценте случаев встречается рецидивирующее (повторное) обострение лихорадочной формы инфекции, известное в клинической практике как двухволновое течение.

Исходами лихорадочной формы КЭ могут быть **выздоровление** (отсутствие жалоб и неврологических очаговых симптомов, без отрицательной динамики вирусологических и серологических показателей), **последствия** (появление функционально-неврологических симптомов через несколько месяцев после острой стадии инфекции в виде цереброгенной астении, психовегетативных кризов, расстройств ликвородинамики – гипертензионно-гидроцефального синдрома и т.д., но без очаговых неврологических проявлений) и переход в **хроническую (прогредиентную) форму** (неуклонное постепенное появление новых очаговых неврологических симптомов – парезов, параличей, гиперекинезов и т.д.).

Особенностью **стертой формы КЭ** является наличие общеинфекционных симптомов (головные и мышечные боли, общая слабость, недомогание, снижение трудоспособности), но без указания на повышение температуры или повышение ее до субфебрильных цифр на короткий срок (до суток). У многих больных в острый период заболевания имеется рассеянная неврологическая симптоматика (анизорефлексия, положительный хоботковый рефлекс), указывающая на минимальное вовлечение в патологический процесс вещества головного или спинного мозга. В пользу этого говорит формирование после острой стадии стертой формы КЭ длительного астенического синдрома, а также возможность развития у пациентов с этой формой КЭ в последующем хронических форм.

В клинической картине острого периода инфекции доминируют нарушения со стороны вегетативной нервной системы в виде дистального гипергидроза, стойкого красного дермографизма, потливости, лабильности артериального давления, пульса, настроения, нарушений сна (бессонница или сонливость).

Исходами стертой формы КЭ могут быть выздоровление, последствия инфекции или переход в хроническую стадию заболевания.

Менингеальная форма КЭ характеризуется общеинфекционным синдромом с выраженным лихорадочным состоянием (38-41°С) продолжитель-

ностью 7 дней и более, менингеальными симптомами с лимфоцитарным плеоцитозом (30-100 клеток и больше в 1 мкл) в цереброспинальной жидкости и повышением внутричерепного давления (200-280 мм водного столба), а также более частым появлением рассеянной нестойкой неврологической микросимптоматики (анизорефлексия, хоботковый симптом, гипергидроз общий и/или дистальный, стойкий красный дермографизм) в острый период.

Предлагаем различать три степени тяжести менингеальной формы КЭ (табл. 2).

Исходами менингеальной формы КЭ могут быть выздоровление, последствия инфекции или переход в хроническую стадию заболевания.

Очаговые манифестные паралитические формы КЭ характеризуются наличием стойких очагов поражения нервной системы на фоне менингита в остром периоде инфекции. Чаще всего выявляется поражение корковой и стволовой части головного мозга, верхнего шейного отдела спинного мозга.

Выделяем следующие очаговые формы КЭ:

1. **Полиомиелитическая** – чаще шейно-плечевой локализации. При этом воспалительный процесс локализуется преимущественно в сером веществе спинного мозга, его передних рогах. Ведущим является наличие вялых (атрофических) параличей мышц плечевого пояса, преимущественно проксимальных отделов (плечо, предплечье), при сохранности или меньшей выраженности поражения мышц кисти.
2. **Полиоэнцефалитическая** – поражение ядер черепных нервов (страдает ствол головного мозга), а также мозжечка. Среди клинических проявлений отмечаются рассеянные неврологические и мозжечковые симптомы: шаткость походки, интенционное дрожание, нистагм, черепные нервы (IX, X, XII пары).
3. **Полиоэнцефаломиелитическая** – на фоне бульбарных явлений (расстройства речи, глотания и фонации) присоединяются миелитические (вялые парезы мышц шеи и плечевого пояса). Эта форма инфекции наиболее тяжелая и чаще заканчивается в первые дни заболевания летальным исходом. Развитие клинических проявлений имеет следующие особенности: патологический процесс может принять восходящее или нисходящее направление.
4. **Энцефалитическая** – поражение преимущественно проводниковых систем (спастические гемипарезы, эпилептические припадки). При правосторонних параличах нередко возникает моторная или сенсорная афазия. Иногда в острый период или чаще вскоре после его окончания появляются разнообразные гиперкинезы и судороги (хореические или тонико-клонические). Как правило, острый период у больных этой формой часто сопровождается глубокой потерей сознания. Особенностью данной формы является то, что тяжелое течение первых дней острого периода не всегда указывает на плохой прогноз, а очаговые симптомы острого периода, особенно гемиплегии, с течением времени значительно сглаживаются. Такая резкая полярность между тяжестью острого периода и относительно благополучным исходом в дальнейшем объясняется преобладанием токсического отека мозга в начале заболевания и его довольно быстрым исчезновением в постлихорадочном периоде, а также тем, что заместительная способность в полушариях мозга выражена значительно лучше, чем в спинном или стволовой части мозга.

Менее благоприятным исходом острого периода являются гиперкинезы и эпилептические припадки. Они могут исчезать на некоторое время и вновь возобновляться с большей интенсивностью. В этом случае речь идет о переходе в хроническую кожевниковскую форму КЭ.

Исходами острых очаговых форм КЭ могут быть **остаточные явления** (отдельные симптомы острого периода могут сохраняться пожизненно, но без нарастания неврологических общемозговых и локальных симптомов) или переход в **прогредиентную (хроническую) стадию** заболевания. Представление о выраженности дефекта в организме и социальной адаптации больного отражается в диагнозе тремя степенями тяжести. Для легкой степени тяжести характерно сохранение трудоспособности, для средней – инвалидность 3 группы, для тяжелой – инвалидность 1 и 2 групп.

Необходимо подчеркнуть, что не существует соответствия между клиническими показателями

Таблица 2
Классификация менингеальных форм КЭ по степени тяжести

Симптомы	Степень тяжести		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Тошнота	до 2 раз в сутки	до 10 раз в сутки	более 10 раз в сутки
Головная боль	легкая	умеренная	выраженная
Рвота	отсутствует	однократная	многократная
Менингеальные симптомы	слабо выражены	выражены	резко выражены
Цитоз	< 50 клеток в 1 мкл	< 100 клеток в 1 мкл	> 100 клеток в 1 мкл

наступившего выздоровления и патоморфологическим процессом в мозге. После снижения температуры и начавшегося выздоровления в нервной системе сохраняются и могут последовательно возникать свежие очаги воспалительно-дегенеративных изменений. Следовательно, угасание инфекционного патологического процесса может происходить в разное время и продолжаться неопределенно долго. Этим и определяется вариабельность исходов острой стадии заболевания КЭ. К неблагоприятным исходам острого периода следует относить переход в хроническую форму инфекции.

В теории о хронических формах КЭ продолжает оставаться много спорных вопросов. С этим, главным образом, связано возникновение и использование различных понятий и терминов при определении того или иного процесса [1-8].

Хронические (прогредиентные) формы КЭ имеют четко очерченную клиническую картину и сопровождаются развитием новых, характерных для КЭ, очаговых неврологических симптомов, которых не было в острой стадии. По срокам развития выделяем первично-прогредиентную форму (впервые выявленную, без наличия в анамнезе какой-либо манифестной формы КЭ) и последовательно-прогредиентную (как непосредственное продолжение любой острой формы КЭ, а также и в более поздний период после острой стадии). Хроническая инфекция может затягиваться на период от нескольких месяцев до многих лет и в отдельных случаях заканчиваться неполным выздоровлением (снижение трудоспособности) или смертью.

Основные проявления прогредиентных форм КЭ: полиомиелитическая форма, кожевниковская эпилепсия, синдром паркинсонизма (гипокинетический), боковой амиотрофический склероз (БАС).

Для **полиомиелитической формы** характерны симптомы поражения передних рогов шейных сегментов спинного мозга. Как правило, наблюдается нарастание возникших ранее парезов мышц шеи и плечевого пояса в острый период КЭ (один год или более лет тому назад). Развитие амиотрофий протекает со снижением или утратой рефлексов. При развитии парезов мышц плечевого пояса глубокие рефлексы с ног часто бывают повышенными. В зоне пораженных мышц выявляется снижение болевой чувствительности, чаще по сегментарному типу.

Сущность **кожевниковской эпилепсии** заключается в том, что у больного отмечаются постоянные, насильственного характера, подергивания в какой-либо группе мышц. Эти подергивания периодически и постепенно нарастают и могут переходить в общий эпилептический припадок. Как правило, острый период у этих больных протекает тяжело. У большинства пострадавших выявляются признаки очагового поражения нервной системы в виде спастических гемипарезов и наблюдаются эпилептические припадки. Подавляющее большинство заболевших КЭ выходят из острого периода с хорошим восстановлением. Однако, через несколько месяцев (от 2-3 до 12-24 месяцев) появляются общие эпилептические припадки, а затем присоединяются локальные постоянные судороги в дистальных отделах рук. В дальнейшем у ряда больных характер локальных проявлений и частота общих судорог не претерпевали существенных изменений в течение ряда лет, а у отдельных из них они даже несколько уменьшались. В этом случае было бы правильнее представлять кожевниковскую эпилепсию как последствие острой стадии КЭ. У некоторых больных заболевание имело прогредиентный характер с учащением частоты и изменением интенсивности не только локальных, но и общих судорог, а также нарастанием пирамидной недостаточности. В данном варианте речь идет о прогредиентном течении КЭ в виде синдрома кожевниковской эпилепсии.

Клинические особенности **синдрома паркинсонизма** при хроническом КЭ характеризуются наличием гипокинезии (бедность или отсутствие произвольных и автоматизированных движений) в сочетании с одним или несколькими следующими симптомами: ригидность мышц конечностей по пластическому типу, нередко с феноменом «зубчатого колеса», тремор покоя или движения, чаще в дистальной части конечности, негрубые когнитивные расстройства (снижение профессиональных навыков и нарушение концентрации внимания). Больные отмечают раздражительность, умеренные головные боли.

Основными признаками синдрома **бокового амиотрофического склероза (БАС)** при КЭ являются вялые атрофические параличи верхних конечностей при одновременно повышенных сухожильных и периостальных рефлексах в них, а также ряд бульбарных расстройств (дизартрия, дисфагия, дисфония). Заболевание протекает медленно, но неуклонно нарастает. В среднем оно продолжается 3-4 года и заканчивается летальным исходом от дыхательной недостаточности. При этом синдроме могут поражаться передние рога серого вещества (чаще всего шейный отдел) и некоторые ядра (IX, X, XII пары) черепных нервов, расположенные в стволе головного мозга, с вовлечением в патологический процесс кортико-спинальных и кортико-нуклеарных путей.

Кроме того, в практике часто бывают пациенты, у которых в анамнезе ранее было присасывание клеща, и в процессе обследования выделяем **острое** (до 6 месяцев) **и хроническое** (свыше 6 месяцев) **носительство антигена вируса КЭ**. Эти лица могут обследоваться по поводу различных соматических заболеваний, астенических или психо-вегетативных синдромов. Данные формы

встречаются в десятки и сотни раз чаще клинически диагностируемых случаев. При этом, в большом проценте после заражения происходит постепенное освобождение организма от вируса КЭ с параллельным накоплением специфических антител в сыворотке крови. Учет этих форм имеет огромное практическое значение, так как позволит правильно оценить эпидемиологическую обстановку и происхождение иммунологических сдвигов у лиц, длительно проживающих в природном очаге. Такой тип взаимоотношений вируса КЭ с человеком, возможно, и лежит в основе естественного проэпидемичивания коренного населения природных очагов КЭ.

В нашем исследовании мы опираемся на следующие типы течения носительства антигена вируса КЭ:

- толерантное (устойчивое) – без клинических проявлений и иммунного (серологического) ответа при наличии антигена КЭ в крови;
- персистентное (длительное) – без клинических проявлений, но с иммунным ответом и наличием антигена вируса КЭ в крови.

В официальной отчетной статистике антигеноносительство может проходить по Международной классификации болезней 10-го пересмотра под шифром R76.7 «Другие уточненные отклонения от нормы, выявленные при иммунологическом исследовании сыворотки» из раздела «Отклонения от нормы, выявленные при исследовании крови, при отсутствии установленного диагноза (R70-R79)». Выделение такой группы лиц позволит избежать гипердиагностики КЭ и, соответственно, необоснованной фиксации роста заболеваемости данной патологией (табл. 3).

Исходами острого антигеноносительства вируса КЭ могут быть элиминация вируса КЭ, переход в хроническое антигеноносительство или манифестную форму КЭ.

Полирадикулоневритическая форма КЭ, которая представлена в классификации № 141 от 1990 г., клинически характеризуется поражением периферических нервов и корешков спинного мозга. У больных появляются боли по ходу нервных стволов, парестезии (чувство «ползания мурашек»). Определяются симптомы натяжения (Ласега, Нери, Дежерина, Вассермана и другие). Прогноз заболевания благоприятный. Однако ряд авторов [7, 9, 10] отмечают, что этиологически эта клиническая форма, вероятнее всего, относится к иксодовому клещевому боррелиозу (ИКБ). Дело в том, что вирус КЭ не может вызывать первичного поражения аксонов периферических нервов. Радикулоневритические и полирадикулоневритические синдромы, наблюдаемые у больных после присасывания клещей, с очень большой долей вероятности относятся к клиническим проявлениям бактериальной инфекции. Поэтому предлагаем не вносить данную клиническую форму в классификацию КЭ.

Инфекционные миксты – сочетание КЭ с ИКБ, эрлихиозами, описторхозом и другими инфекционными заболеваниями.

Таким образом, в представленной выше клинической классификации КЭ предлагаем выделять лихорадочную форму КЭ, которую, с нашей точки зрения, необходимо дифференцировать по степени тяжести в зависимости от высоты и длительности лихорадки. Считаем, что стертая форма КЭ имеет право на свое существование, и проявляется у пациентов в виде минимальной неврологической симптоматики, но с отсутствием или кратковременной (до суток) гипертермией. Менингеальную форму КЭ также предлагаем разделять по степеням тяжести, которые характеризуются продолжительностью и выраженностью менингеального синдрома и различных показателей цитологического исследования цереброспинальной жидкости. Хронические формы КЭ чаще всего представлены полиомиелитической формой, кожевниковской эпилепсией, синдромами паркинсонизма и БАС. Степени тяжести хронических очаговых форм КЭ соотнесены со степенями потери трудоспособности и инвалидизации организма. Острое (до 6 месяцев) и хроническое (более 6 месяцев) носительство антигена вируса КЭ у жителей эндемичных по клещевым инфекциям регионов, к которым относится Томская область, может иметь толерантное (с наличием вируса КЭ при отсутствии специфических антител) или персистентное (периодическое появление антигена вируса КЭ в крови с возможным специфическим ответом) течение. По МКБ-10 это состояние шифруется как R76.7 «Другие уточненные отклонения от нормы, выявленные при иммунологическом исследовании сыворотки».

Предложенная классификация, на наш взгляд, более удобна в клинической практике. Она охва-

Таблица 3
Типы течения носительства антигена вируса КЭ

Носительство	Течение	Исходы
1. Острое носительство антигена вируса КЭ (до 6 мес.)	1. Толерантное 2. Персистентное	1. Выздоровление 2. Переход в хроническую антигенемию вируса КЭ 3. Переход в манифестную форму КЭ
2. Хроническое носительство антигена вируса КЭ (свыше 6 мес.)	1. Толерантное 2. Персистентное	1. Выздоровление 2. Переход в манифестную форму КЭ

тывает все параметры развития инфекционного процесса, начиная с состояний, при которых выявляется только антигенемия вируса КЭ без клинических проявлений и иммунного ответа, и заканчивая детальным разграничением остальных клинических форм в зависимости от степени тяжести, варианта течения и исходов заболевания.

Данная классификация прошла апробацию во многих стационарах г. Томска и Томской области и в настоящее время широко используется в нашем регионе в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Команденко, Н.И. Прогредиентные формы клещевого энцефалита /Н.И. Команденко: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Л., 1974. – 40 с.
2. Команденко, Н.И. Клинические варианты Кожевниковской эпилепсии и методы их дифференциации /Команденко Н.И. //Актуальные вопросы изучения клещевого энцефалита и геморрагической лихорадки в их природных очагах: тез. докл. респ. науч.-практ. конф. – Ижевск, 1990. – С. 107-108.
3. Погодина, В.В. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез /Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. – Новосибирск, 1986. – 232 с.
4. Субботин, А.В. Диспансеризация больных хроническим клещевым энцефалитом /Субботин А.В. //Журн. невропат. и псих. им. С.С. Корсакова. – 1985. – Т. 85, № 2. – С. 173-177.
5. Субботин, А.В. Хронический клещевой энцефалит и дифференцируемые с ним заболевания /А.В. Субботин: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1992. – 50 с.
6. Уманский, К.Г. К патогенезу прогредиентных форм КЭ /Уманский К.Г. //Журн. невропат. и псих. – 1977. – Т. 77, Вып. 2. – С. 166-171.
7. Шаповал, А.Н. Клещевой энцефаломиелит /Шаповал А.Н. – Л., 1980. – 256 с.
8. Шаповал, А.Н. Хронические формы клещевого энцефалита /Шаповал А.Н. – Л., 1976. – 176 с.
9. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит /Иерусалимский А.П. – Новосибирск, 2001. – 359 с.
10. Шубин, Н.В. Клещевой энцефалит (биология вируса и клеща, клиника, лечение и профилактика): изд. 2-е. /Шубин Н.В. – Томск, 1974. – 144 с.

ЖУКОВА Н.Г.[1], ПОЛТОРАЦКАЯ Т.М.[2], ЛУКАШОВА Л.В.[1], ШИХИН А.В.[2], ТОПОВСКАЯ Е.Н.[2], МЕЛЕХОВА Н.В.[2], ПАНКИНА Т.М.[2], УДИНЦЕВА И.Н.[1]
[1]Сибирский государственный медицинский университет,
[2]ФГУЗ «Центр Гигиены и эпидемиологии в Томской области»,
г. Томск

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ТЕРРИТОРИИ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

В статье приведены результаты клинико-эпидемиологического анализа заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ) в Томской области в период 1944-2007 гг. Представлены статистические данные, свидетельствующие о тенденции к значительному увеличению регионарного уровня заболеваемости КЭ в последние годы. Показана современная направленность клинического патоморфоза нейроинфекции с превалированием лихорадочной и стертой форм при снижении удельного веса менингеальной и паралитических форм. Обсуждаются проблемы персистирующей антигенемии вируса КЭ, эффективности вакцинопрофилактики и клещевых микст-инфекций.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, Томская область, клинико-эпидемиологическое исследование.

In the article the results of the clinical epidemiological analysis of the tick-borne encephalitis sickness rate in the Tomsk region in the period from 1944 to 2007 are presented. The statistics revealing the tendencies to the significant increase of the regional level of the tick-borne encephalitis sickness rate for the last years is given. The contemporary tendency of the clinical pathomorphism of neuroinfection with the domination of fever and worn out forms at the reduction of specific weight of meningeal and paralytic forms is shown. The problems of long-lasting antigenemia of tick-borne encephalitis virus, the effectiveness of vaccinal prevention and tick-borne mixed infections are discussed.

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

На территории Томской области в 1938 года впервые был диагностирован клещевой энцефалит (КЭ) у жительницы одного из поселков Томского района профессором кафедры неврологии Томского медицинского института Николай Васильевичем Шубиным – пионером изучения этой болезни в нашем регионе.

Официальная регистрация КЭ в Томской области началась с 1944 г. Особенностью клещевой инфекции в регионе, как и в целом в России, является циклический характер эпидемического процесса с неуклонным ростом общего числа заболевших в последние годы, значительно опережающая другие регионы России (рис. 1).

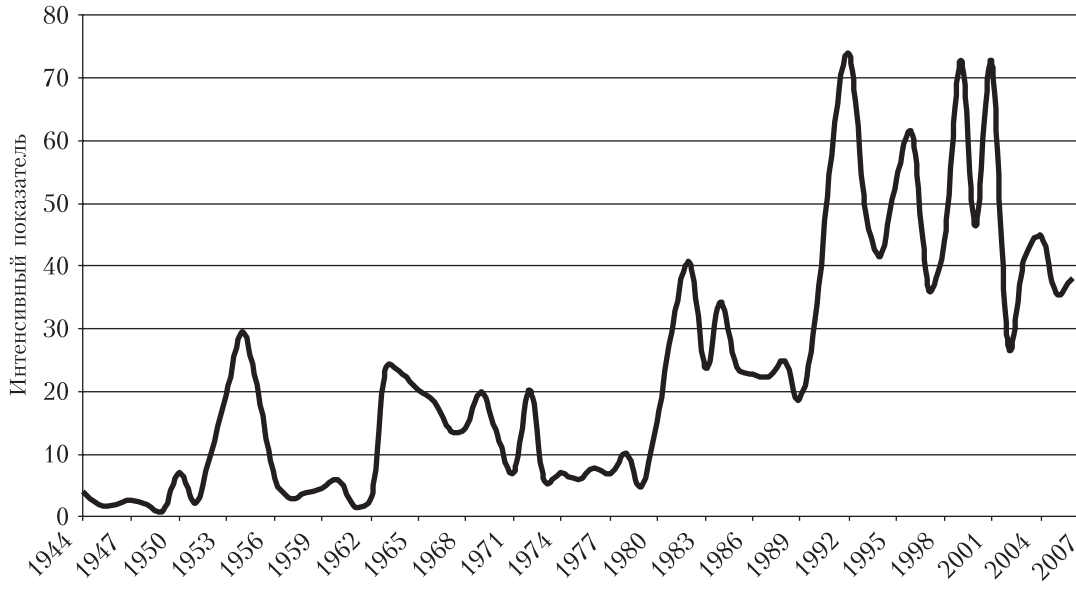
Уровень инфекции в динамике имеет сложную структуру: состоит из нескольких периодов подъема, снижения и стабилизации заболеваемости. Каждый такой цикл занимает около 7-11 лет. Можно предположить, что с момента регистрации КЭ в Томской области прошло уже четыре полных цикла и начался пятый.

Сохраняется выраженная контрастность по отдельным административным территориям. Так, в южных районах всегда регистрировалась высокая и устойчивая заболеваемость, в среднем, до 71,45 случаев, тогда как в северных – до 12,08 на 100 тыс. населения. Общая тенденция последних лет – все большее продвижение КЭ на север области.

В одних и тех же очагах КЭ встречаются клинические формы заболевания разной степени тяжести, однако причина этого явления до сих пор не нашла должного объяснения. В последние годы регистрируются преимущественно менингеальные и лихорадочные формы КЭ, а встречавшиеся ранее более тяжелые случаи инфекции стали наблюдаться в единичных случаях. Данная тенденция смягчения клинической картины болезни, возможно, связана с эволюцией природно-очаговой инфекции.

Можно предположить, что причинами роста заболеваемости КЭ в Томской области являются улучшение диагностики за счет расширения арсенала лабораторных методов верификации, повышения уровня информированности врачей и больных в отношении клещевых инфекций, благоприятные климатические условия и, несомненно, резкое увеличение контакта населения с лесом, особенно городского. Кроме того, улучшение техни-

Рисунок 1
Динамика заболеваемости в Томской области с 1944 по 2007 гг.



ческой оснащенности и материальной обеспеченности жителей Томской области влияет на интенсивность контакта с природными очагами. Происходит все большее освоение территории области с целью приобретения мичуринских участков, мест отдыха, сбора даров природы, рыбалки и охоты.

Другой очень важной причиной роста заболеваемости клещевыми инфекциями в последние годы является и то, что природные очаги трансмиссивных клещевых заболеваний претерпели значительные антропургические изменения. Все большее количество случаев нападения иксодовых клещей происходит на территории города, что связано и с расширением за счет присоединения деревень и поселков с необлагороженными лесными массивами, и с индивидуальным поведением горожан (отсутствие настороженности в черте города).

На долю городского населения Томской области ежегодно приходится до 70 % случаев присасывания иксодид. Ежегодно на пункты профилактики области обращаются более 20 тысяч человек, в том числе жителей г. Томска (до 17 тысяч). Из них, заболевших КЭ и иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ) – до 700 человек, в том числе жителей г. Томска – 500 человек. В черте г. Томска наиболее неблагополучными являются Кировский и Октябрьский административные районы города, где располагаются крупные лесопарки для отдыха. На указанных территориях отмечалось, соответственно, до 2300 и 1700 случаев присасывания,

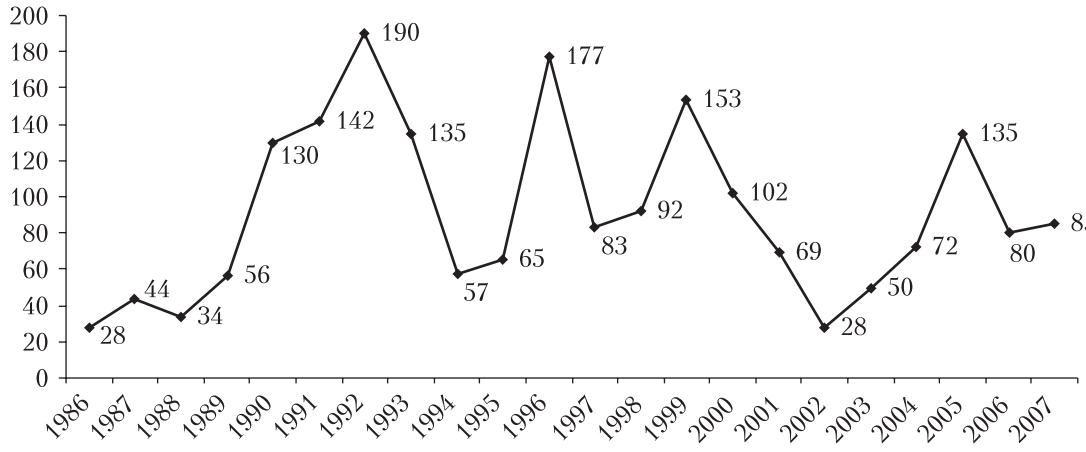
Рост активности природных очагов произошел и вследствие восстановления численности иксодовых клещей после прекращения проведения крупномасштабных противоклещевых мероприятий (рис. 2).

Из эпидемиологических характеристик, определяющих активность природных очагов клещевых инфекций, ведущее значение, кроме показателей численности клещей и заболеваемости, имеет и тяжесть клинических проявлений, т.е. структура клинических форм КЭ. Так, анализ клинических проявлений КЭ в Томской области за 70-летний период выявил перераспределение соотношения клинических синдромов острого периода в пользу преобладания лихорадочных и стертых при одновременном снижении процента менингеальной и очаговых форм КЭ.

Прогредиентное (хроническое) течение КЭ встречается в единичных случаях и, как правило, после очаговых форм в остром периоде. Хроническое течение КЭ указывает на продолжающийся незавершившийся скрытый патологический воспалительный процесс в нервных клетках за счет неполной элиминации вируса КЭ из организма. Этот вариант течения характеризуется появлением или нарастанием в течение времени неврологической симптоматики и, чаще всего, представлен энцефалитической формой, реже – полиомиелитической формой, кожевниковской эпилепсией, синдромами бокового амиотрофического склероза и паркинсонизма. Для Томской области характерны относительно благоприятные исходы (низкий процент инвалидизирующих остаточных явлений и прогредиентного течения).

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (1999 г.), кле-

Рисунок 2
Динамика численности иксодовых клещей



щевая инфекция в острый период была систематизирована как «клещевой вирусный энцефалит» в рубрике А84.0 без расшифровки клинических проявлений, которые полиморфны и варьируют, что связано с природой самого заболевания. Известно, что основным свойством вируса КЭ является нейротропность, что обуславливает генерализацию патологического процесса с диффузным или очаговым поражением головного и спинного мозга, а также диффузным поражением эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов в их наиболее уязвимой капиллярной части. Все это и является причиной большого разнообразия симптомов КЭ у заболевших.

На сегодняшний день, согласно методическим указаниям Министерства здравоохранения СССР по приказу № 141 от 9 апреля 1990 г., в острый период инфекции рекомендуется выделять следующие пять клинических форм: 1) лихорадочная; 2) менингеальная; 3) менингоэнцефалитическая; 4) полиомиелитическая; 5) полирадикулоневритическая.

Однако данная классификация в настоящее время не полностью отвечает требованиям практического здравоохранения, и, несомненно, требует дальнейшего пересмотра. Так, по нашему мнению, необходимо вернуть статус стертой формы КЭ, которая была известна медикам еще с первых лет изучения КЭ и имеет право на свое существование. С 1990 г. введено понятие «лихорадочная форма» КЭ вместо употреблявшегося ранее «стертая». Такое «нововведение» не может считаться оправданным. Поводом для такого 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, стертая и лихорадочная формы КЭ наблюдались и при экспериментальном КЭ у белых мышей и обезьян. Так, Н.И. Команденко под руководством профессора В.И. Ильенко и профессора А.Г. Панова в 1972 году впервые в мире создал и изучил экспериментальную модель хронического (прогредиентного) КЭ на обезьянах. В острый период, кроме гипертермии, у животных отмечали вялость и адинамию. При нейрогистологическом исследовании головного и спинного мозга этих животных выявляли 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 [1]. Из изложенного следует, что необходимо реабилитировать термин «стертая» форма КЭ. Она проявляется у пациентов в виде общеинфекционного синдрома, рассеянной минимальной неврологической симптоматики (асимметрия носогубной складки, анизорефлексия, положительный хоботковый симптом и симптом Маринеску-Радовича, дистальный или общий гипергидроз, стойкий красный дермографизм), но без лихорадочного синдрома и воспалительной реакции со стороны крови и спинно-мозговой жидкости.

Отдельно необходимо упомянуть о полирадикулоневритической форме КЭ, которая присутствует в приказе МЗ СССР (1990 г.). Для этой формы характерно поражение периферических нервов и корешков (двигательных и/или чувствительных порций), что не свойственно для вирусного заболевания, а чаще встречается при бактериальной инфекции, такой как ИКБ, при котором часто регистрируется патология периферической нервной системы по типу моно- и полинейропатий, а также менингополирадикулоневри-

та. Сомнения о существовании данной формы КЭ начали высказываться неврологами после открытия и изучения ИКБ на территории России. Безусловно, случаи, описанные в ранних работах по КЭ с преимущественным поражением периферической нервной системы и одновременным вирусологическим и серологическим подтверждением КЭ, надо трактовать как микст-инфекции [2]. В связи с выше изложенным, данную форму нужно исключить из классификации КЭ, а рассматривать как вариант клинического проявления ИКБ.

Другой вопрос, который также нуждается в обсуждении – это тактика ведения и регистрации лиц, у которых после присасывания клеща не наблюдается манифестации инфекции, но через любой промежуток времени (несколько месяцев или лет) методом иммуноферментного анализа в крови выявляется антигеноносительство вируса КЭ с формированием противовирусного иммунитета или без него. Если это состояние обнаружено в течение 6 месяцев после присасывания клеща, то речь идет об остром, если свыше 6 месяцев – хроническом антигеноносительстве вируса КЭ. Некоторые исследователи стали рассматривать это как признак хронического течения болезни, что вряд ли оправдано. Во многих работах известных специалистов по КЭ эти случаи трактуются как инаппаратное инфицирование людей с последующим синтезом специфических противовирусных антител либо его отсутствием.

В официальной отчетной статистике антигеноносительство может проходить, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, под шифром R76.7 «Другие уточненные отклонения от нормы, выявленные при иммунологическом исследовании сыворотки» из раздела «Отклонения от нормы, выявленные при исследовании крови, при отсутствии установленного диагноза (R70-R79)». Выделение такой группы лиц позволит избежать гипердиагностики КЭ и, соответственно, необоснованной фиксации роста заболеваемости данной патологией. Эти пациенты, как правило, не отмечают у себя каких-либо признаков недомогания и не нуждаются в специфической противовирусной терапии. Из литературных данных следует, что среди инфицированных людей случаи заболевания КЭ единичны. Так, известно, что на одно манифестное проявление заболевания на Дальнем Востоке приходится 6 пациентов с инаппаратными формами, в Западной Сибири, на европейской части страны и в Европе – от 20 до 60 [3]. Это может быть обусловлено генетической программой развития и функционирования макроорганизма, которая реализуется постепенно и окончательно формируется на определенном уровне созревания, обеспечивая статус восприимчивости либо резистентности к различным инфекциям [4]. Так, показано, что предрасположенность к тому или иному исходу КЭ зависит от генетических факторов и ассоциируется с определенными аллельными вариантами генов локусов А и В системы HLA I класса [5].

Этими авторами установлено также, что интенсивность и закономерности гуморального иммунного ответа при КЭ в значительной мере предопределены индивидуальными особенностями иммунной системы, которые, в свою очередь, ассоциированы с генами главного комплекса гистосовместимости [5]. В то же время, следует учитывать антигенные вариации вируса КЭ, отдельные штаммы которого не обладают гемагглютинирующими свойствами, с чем связывают серонегативные формы КЭ.

Наибольший интерес представляют факты выявления вирусемии (антигенемии), которые не только не вызывали клинических признаков заболевания, но и не индуцировали иммунный ответ у инфицированных лиц. Этим объясняется характерный признак персистенции вируса, которая рассматривается как эволюционный механизм, предохраняющий вирус от действия иммунных реакций организма теплокровного хозяина или членистоногого переносчика. Своеобразие антигенемии и выработки специфических иммунных комплексов при бессимптомном течении КЭ, по всей видимости, можно объяснить различиями биологических свойств вируса, попавшего в организм человека. Вероятно, при скрытом течении маловирулентные штаммы возбудителя накапливаются в крови в небольших количествах в отличие от вируса с высокой вирулентностью, способного вызвать более выраженную вирусемию и антигенемию. Очевидно, данные формы преимущественно и обеспечивают формирование латентной иммунизации населения в эндемичных очагах КЭ. Можно с большой уверенностью сказать, что антиген в крови переболевших сохранялся и ранее, однако он не выявлялся при ранее используемых методах исследования, а современный арсенал лабораторных методов диагностики позволил выявить ряд новых данных. С нашей точки зрения, циркулирующие в крови антигены могут лишь способствовать повышению иммунной защиты организма. Учет и наблюдение за лицами с бессимптомной антигенемией вируса КЭ имеет важное практическое значение и позволит в дальнейшем правильно оценить эпидемиологическую обстановку, а также происхождение иммунных изменений у лиц, длительно проживающих в природном очаге. Однако это всего лишь гипотеза, требующая дальнейшего научного подтверждения.

Незначительная часть вирусной популяции способна вызывать острые формы с типичной клинической картиной КЭ. Именно эта часть является наиболее изученной, ей посвящены многочисленные публикации. Большая же часть вирус-

ной популяции оставалась вне поля зрения исследователей. Это было обусловлено, прежде всего, отсутствием достаточно эффективных способов и методов изучения скрытых форм инфекции. Факты изоляции штаммов вируса КЭ от таких пациентов являются прямым доказательством частой инфицированности лиц вирусом КЭ с проявлением довольно низкого индекса манифестности.

При регистрации (формулировке) клинических проявлений КЭ дополнительно предлагаем использовать дифференциацию по степени тяжести (легкая, средняя, тяжелая) лихорадочной (в зависимости от длительности и выраженности температурной реакции) и менингеальной (в зависимости от наличия воспалительного ответа со стороны спинно-мозговой жидкости) форм [6].

Обязательным условием для окончательного установления диагноза КЭ является серологическая верификация. В последние годы отмечается значительное учащение серологического подтверждения диагноза КЭ, но сохраняются серонегативные случаи заболеваний, которые не поддаются лабораторной диагностике с помощью стандартных реакций (ИФА крови, РТГА, РНГА).

Существует несколько предположений для объяснения этого факта. Самая распространенная – низкий порог чувствительности данного метода, т.е. концентрация антител настолько мала, что выявить имеющимися лабораторными методами нет возможности. С другой стороны, 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 антигенодефектными вариантами штаммов возбудителя. Дальнейшее изучение сущности явления антигенной дефектности (высокая инфекционная активность возбудителя при слабой способности вызывать иммунный ответ) подобных штаммов является актуальнейшей проблемой. Но, по-видимому, наиболее частой причиной серонегативных форм КЭ являются ограниченные возможности серологической верификации других известных и еще, может быть, неизвестных клещевых инфекций.

Большое значение для клиницистов имеет изучение и решение места и роли вакцинопрофилактики при КЭ. Так, по литературным данным, в Свердловской области в 2003 г. достигнута значительная положительная динамика коллективного иммунитета населения против КЭ, что привело к снижению уровня заболеваемости в 5,7 раз. Вакцинация населения в этой области позволила изменить клиническую структуру болезни в сторону увеличения легких лихорадочных форм КЭ и уменьшения тяжелых очаговых. Эти и многие другие вопросы вакцинопрофилактики на территории РФ требуют своего дальнейшего углубленного изучения.

Мы провели анализ заболеваемости совместно с Центром гигиены и эпидемиологии в Томской области и ТУ Роспотребнадзора по Томской области среди больных КЭ, получивших вакцинопрофилактику и без вакцинопрофилактики. Оказалось, что доля привитых пациентов мала и составляет от 2,7 % до 9,1 %. Далее проанализировали структуру клинических форм среди вакцинированных и среди невакцинированных больных. Оказалось, что процент лихорадочной формы среди привитых составил 93,3-100 %, а среди непривитых – 57,3-95 %, менингеальной – 0-5,5 % (1 случай) и 2,8-15,5 % (16 случаев) и очаговых – 0-4,8 % и 0,6-7,8 %, соответственно. Полученные данные позволяют утверждать, что у вакцинированных лиц инфекция имеет более легкое течение, чем у пациентов, не получивших специфическую вакцинопрофилактику.

Много внимания в настоящее время стали уделять клещевым микст-инфекциям (КЭ и ИКБ и/или эрлихиозы человека и др.), которые встречаются практически во всех очагах КЭ. В Томской области в 2006-2007 гг. микст-инфекция (КЭ и ИКБ) составляла 26,1 % и 37,7 %, соответственно. Получены первые фрагментарные результаты по методам их диагностики, особенностям иммунных реакций, клиническим проявлениям и схемам 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.

Таким образом, сочетание быстро меняющихся во времени и в масштабах популяций вариантов естественной резистентности человека и факторов агрессии вируса определяет значительную вариабельность в уровне заболеваемости и своеобразии клинических проявлений КЭ в каждый из эпидсезонов, что требует изучения в целях определения наиболее эффективной тактики профилактики и лечения данного заболевания.

В то же время, следует отметить четкую тенденцию к возрастанию частоты длительной антигенемии вируса КЭ у лиц после присасывания клеща, выраженность клинических проявлений которой в последующем варьирует от бессимптомного носительства до манифестации. Клинический облик КЭ связан со способностью вируса длительное время сохраняться в активном состоянии, даже после адекватного лечения острых форм заболевания.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Команденко, Н.И. Прогредиентные формы клещевого энцефалита /Н.И.Команденко: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Л. 1974. – 40 с.
2. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика клещевого энцефалита: метод. указания /Волкова Л.И., Романенко В.В., Струин Н.Л. и др. – Екатеринбург, 2004. – 72 с.
3. Волгин, А.Р. Современные аспекты проблем клещевого энцефалита: эпидемический процесс, диагностика, профилактика /Волгин А.Р., Лукин Е.П., Ляшенко Н.И. //Воен.-медиц. Журн. – 2007. – № 5. – С. 48-57.
4. Леонова, Г.Н. Антигенемия у людей, инфицированных вирусом клещевого энцефалита /Леонова Г.Н., Майостровская О.С. //Вопр. вирусол – 1996. – № 5. – С.165-169.
5. Черницына, Л.О. Оценка эффективности применения различных методов лечения клещевого энцефалита в остром периоде /Черницына Л.О., Коненков И.В., Иерусалимский А.П. //Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1992. – Т. 92, № 2. – С. 50-52.
6. Жукова, Н.Г. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение) /Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплекина Л.Е. – Томск, 2002. – 256 с.

ЗЕНТ О.[1], БАНЗХОФФ А.[1], ГИЛБЕРТ А.К.[1],
МЕРИСТЕ С.[2], СЛУЖЕВСКИЙ В.[3], ВИТТЕРМАНН Ч.[4]
[1]*Кайрон Вакцинс, Марбург, Германия*
[2]*Детская клиника университета Тарту, Тарту, Эстония*
[3]*Департамент инфекционных заболеваний, медицинский ф-т, Познанский университет медицинских наук, Познань, Польша*
[4]*Практикующий педиатр, Вейлхейм, Германия*

БЕЗОПАСНОСТЬ, ИММУНОГЕННОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ НОВОЙ ДЕТСКОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА, НЕ СОДЕРЖАЩЕЙ ПРОТЕИНОВЫХ СТАБИЛИЗАТОРОВ

Были проведены два клинических исследования оценки иммуногенности и безопасности новой детской вакцины для профилактики клещевого энцефалита (КЭ), не содержащей протеиновых стабилизаторов. В них приняли участие 3559 детей в возрасте от 1 до 11 лет. Применяли экстренную схему иммунизации (дни 0, 7 и 21). Для оценки иммуногенности в тесте нейтрализации вируса КЭ in vitro исследовали сыворотки, взятые у участников исследования до вакцинации и на 42 день после начала вакцинации. У всех участников исследования анализировали достигнутые уровни специфических КЭ антител с точки зрения соответствия критерию сероконверсии (4–х кратное повышение титров антител), по сравнению с предиммунизационным уровнем. Частота зарегистрированных поствакцинальных реакций варьировала от 1 % до 32 % в отношении локальных реакций и от 1 % до 14 % в отношении системных реакций. В целом, частота побочных реакций совпала с прогнозируемой, характерной для данного типа инактивированных КЭ вакцин, содержащих гидроксид алюминия в качестве адъюванта. Не отмечалось каких–либо новых неожиданных побочных реакций. Количество случаев повышения температуры тела выше 38˚С было приемлемо низким, преимущественно температура не поднималась выше 39˚С, чаще всего данная реакция отмечалась после первой вакцинации (15 % и 5 % у детей в возрасте 1–2 лет и 3–11 лет, соответственно). Результаты обоих исследований хорошо демонстрируют высокую безопасность применения новой КЭ вакцины для профилактики клещевого энцефалита среди детей в возрасте от 1 до 11 лет.

Клещевой энцефалит (КЭ), передающийся с укусом клещей Ixodus ricinus, остается серьезной проблемой для здравоохранения Центральной и Восточной Европы [1, 2]. Приблизительно у 30 % взрослых с клинически подтвержденным заболеванием КЭ болезнь прогрессирует до менингита (45 %), менингоэцефалита (42 %) или, реже, до энцефаломиелита/радикулита (14 %) [3, 4]. У детей, больных КЭ, среди неврологических осложнений преобладают менингиты [5], которые сопровождаются такими симптомами, как тяжелые головные боли, онеменение шейных мышц, повышение температуры тела до 40˚С, тошнота и рвота. Несмотря на то, что в целом клещевой энцефалит у детей протекает преимущественно в мягких формах, известны случаи госпитализации (в том числе в палаты интенсивной терапии) детей с тяжелыми формами клещевого энцефалита и случаи необратимых последствий данной инфекции [6-9].

Так как не существует специфической терапии для лечения КЭ, в течение уже многих лет в эндемичных по КЭ регионах проводится массовая профилактическая вакцинация детей. Однако выявлены некоторые проблемы данного подхода. Первая вакцина, разработанная специально для детей, была лицензирована в 1994 г. в Германии. Вакцина содержала уменьшенное по сравнению с взрослой формулировкой количество антигена, но содержание полижелина в одной дозе было идентичным (Энцепур ® К, Кайрон Беринг ГмбХ и Ко, прежде – Берингверк АГ). В редких случаях после введения вакцины отмечались аллергические реакции, возможно, вследствие содержания в вакцине полижелина. Данный вывод был отражен в исследовании Департамента Фармакологического Контроля Кайрон Вакцинс и в сообщениях соответствующим распорядительным органам Германии.

Была разработана новая улучшенная формулировка КЭ вакцины, не содержащей в своем составе компоненты, стандартно присутствующие в прежних или современных КЭ вакцинах: протеиновые стабилизаторы (полижелин, человеческий сывороточный альбумин), консерванты, глутамат калия. Удаление из состава протеиновых стаби-

лизаторов можно рассматривать как наиболее существенное изменение состава вакцины. Помимо установленного риска развития аллергических реакций, появление нового варианта болезни Крейтцфельдта-Якоба (форма спонгиозной энцефалопатии) и связанные с этим фактом потенциальные риски вызвали необходимость удаления протеиновых компонентов естественного происхождения из состава медицинских препаратов. Правда, в случае использования данных компонентов в качестве стабилизаторов вакцин данный риск можно считать относительно низким.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для того, чтобы определить относительную безопасность и эффективность новой детской КЭ вакцины по сравнению с другими предыдущими и современными лицензированными КЭ вакцинами, были спланированы и проведены 3 клинических исследования. Участники исследований – дети, использовались половинные от взрослой дозы антигена. После исследования Фазы I были проведены два комплементарных исследования Фазы III. Одно из них (далее – *Исследование 1*) было статистически спланировано специально для оценки иммуногенности, второе (далее – *Исследование 2*) – для оценки реактогенности. В данной публикации представлены результаты клинических исследований Фазы III.

В исследовании использовались четыре серии вакцины (производитель – Кайрон Беринг ГмбХ и Ко, Марбург, Германия): три серии применялись в *Исследовании 1*, одна серия – в *Исследовании 2*. Всем детям-участникам исследования вакцину вводили внутримышечно в объеме 0,25 мл, содержащем 0,75 мкг инактивированного КЭ антигена (штамм К23), 0,5 мг гидроксида алюминия и 12,5 мг сахарозы.

Для *Исследования 1* был выбран исторический контроль безопасности, содержащий 0,75 мкг инактивированного КЭ вируса (штамм К23) в объеме 0,5 мл, 1,0 мг гидроксида алюминия, 4,08-4,96 мг полижелина, 0,35-0,42 мг глутамата калия (Энцепур®, производимый до 1998 г. компанией Кайрон Беринг ГмбХ и Ко, Марбург, Германия) [10].

Вакцина сравнения № 2. Для *Исследования 1* был выбран исторический контроль иммуногенности, содержащий 1,5 мкг инактивированного КЭ вируса (штамм К23) в объеме 0,5 мл, 1,0 мг гидроксида алюминия, 4,08-4,96 мг полижелина, 0,35-0,42 мг глутамата калия (Энцепур® производства компании Кайрон Беринг ГмбХ и Ко, Марбург, Германия).

Вакцина сравнения № 3. Для *исследования 2* был выбран проспективный контроль сравнения безопасности: КЭ вакцина FSME-Immun® (версия 2000 г., Бакстер Хайланд Иммуно, Вена, Австрия), одобренная для профилактики КЭ у детей и взрослых, содержащая 2-3,5 мкг инактивированного КЭ вируса (штамм Neudorfl) в 0,5 мл, 1,0 мг гидроксида алюминия и 0,5 мг человеческого сывороточного альбумина [14].

Участники исследования. В исследованиях приняли участие дети обоего пола в возрасте 1-11 лет, в отношении которых было получено информированное согласие. Исследование проводились в эндемичных по КЭ областях Германии, Эстонии, Польши в 52 центрах.

Критерием исключения являлись: документально подтвержденная предыдущая вакцинация против КЭ, наличие КЭ или желтой лихорадки, такие условия как наличие иммунодефицитов или наличие хронических или острых заболеваний, которые могли влиять на оценку безопасности и иммуногенности, противопоказания к вакцинации КЭ.

Исследование 1 являлось одинарным слепым рандомизированным контролируемым мультицентровым исследованием, участниками которого были дети в возрасте 1-11 лет. Все участники были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 на группы, каждая из которых получала одну из трех серий новой КЭ вакцины. Рандомизация проводилась в отношении центра, в котором проводилось исследование, и в отношении возрастных групп (1-5 и 6-11 лет), чтобы в пределах каждого центра разные серии были случайно распределены между детьми младшего и старшего возраста в соотношении 1 : 1. Вакцинация проводилась внутримышечно в дни 0, 7 и 21. Одной из целей исследования было продемонстрировать соответствие друг другу трех различных серий новой КЭ вакцины по показателям среднего геометрического титров антител, определяемых тестом нейтрализации на 21 день после окончания экстренного курса вакцинации (то есть, на 42 день от начала курса). Другая цель исследования – показать, что иммунный ответ, развивающийся при введении новой КЭ вакцины, не ниже иммуногенности исторического контроля (Вакцина сравнения № 2). Также необходимо было оценить безопасность трех серий новой КЭ вакцины на примере здоровых детей при внутримышечном введении, отмечая частоту определенных локальных и системных реакций. Так как на момент исследования не существовало лицензированной педиатрической КЭ вакцины, в качестве контроля безопасности применялась Вакцина сравнения 1.

Исследование 2 – мультицентровое двойное слепое рандомизированное исследование, участники исследования – здоровые дети (< 12 лет). Все участники исследования были рандомизированы в соотношении 3 : 1 на группы, каждая из которых получала новую КЭ вакцину или лицензированную КЭ вакцину (Вакцина сравнения 3). Так

как имелась существенная разница между курсами иммунизации двух вакцин (схема 0-7-21 для тестируемой вакцины и схема 0-21-300 для вакцины сравнения), только первое введение препаратов являлось двойным слепым. Начиная с 7-го дня исследование проводилось в открытой манере. Участники, получавшие новую КЭ вакцину, приглашались на вторую иммунизацию на 7-й день (визит 2) и затем на 14-й день после второй иммунизации (визит 3). Участники контрольной группы приглашались на второй визит на 7-й день (визит 2) для оценки реактогенности, вторая иммунизация проводилась через 14 дней после визита 2.

Основная цель исследования – показать, что частота температурных реакций свыше 39°С при введении новой КЭ вакцины не выше таковой у лицензированной КЭ вакцины (Вакцина сравнения № 3, первая иммунизация). Другой целью исследования было сравнить безопасность и переносимость новой КЭ вакцины по сравнению с лицензированной по наличию определенных локальных и системных реакций и других побочных эффектов.

Оба исследования проводились в строгом соответствии с требованиями ICH-GCP (International Conference on Harmonization: Good Clinical Practice) и местными регулирующими нормативами.

Определение КЭ антител. Антитела к вирусу КЭ анализировались в тесте нейтрализации в лаборатории Кайрон Вакцинс по стандартной методике [15]. Инактивированную прогреванием сыворотку в двукратных серийных разведениях добавляли в 96-ти луночные планшеты и инкубировали с равными объемами 1000 50 % инфицирующей клеточную культуру дозой вируса КЭ (штамм К23) в течение 3-х часов при 37°С. Каждое разведение тестировали в четырех последовательностях на клетках линии человеческой карциномы легких А549 на предмет наличия инфицирующего вируса КЭ. После 4-5-дневной инкубации при 37°С, 5 % CO_2 клеточная культура в каждой лунке исследовалась под микроскопом на предмет выявления цитопатических эффектов. Титр нейтрализующих антител подсчитывали по Kaerber [16] в виде нейтрализующей дозы, которая защищает 50 % клеточной культуры (НД50).

Сероконверсию определяли как изменения от не детектируемого уровня иммунного ответа (титры ниже 2) до уровней детекции (титры 2 и выше) и возрастание иммунного ответа как четырехкратное повышение титров антител на 42 день по сравнению с исходными значениями.

Оценка реактогенности. После введения вакцины каждый из участников исследования в течение 60 минут находился под медицинским наблюдением для фиксирования и купирования возможных немедленных поствакцинальных осложнений. Затем родители вакцинированных фиксировали развитие у детей всех развивающихся системных или локальных реакций, а также появление любых других побочных эффектов в специальных дневниках. Дневники передавали исследователю во время следующего визита. Данные о локальных (отек, покраснение, чувствительно/боль в месте инъекции) и системных (изменения аппетита, сонливость, раздражительность у детей 1-2 лет; общее недомогание, суставные и мышечные боли, тошнота, головная боль у детей 3-11 лет) реакциях регистрировали ежедневно в течение 7 дней после каждой вакцинации. Температуру тела также определяли ежедневно в течение 7 дней после каждой вакцинации: ректально у детей в возрасте 1-2 года, орально у детей в возрасте 3-11 лет. Родителям рекомендовали начать измерение температуры тела через 6 часов после иммунизации и затем измерять ее каждый вечер (или через любые временные промежутки при наличии температурных реакций). В ходе анализа температурных реакций данные орального измерения приводились в соответствие с ректальными, то есть, к температуре орального измерения добавляли 0,5°С.

Статистические методы. Для каждой группы *Исследования 1* запланированное количество участников составляло 110 человек на каждую тестируемую серию новой вакцины (включая 30 % лиц, предположительно впоследствии выбывающих из исследования по разным причинам). Таким образом достигалась мощность статистического анализа более 90 %. Заданная мощность статистического анализа – 99 %, односторонний уровень значимости альфа – 2,5 %, истинное различие в вариациях дельта = -0,5, приемлемый уровень дельта 0 = -1,5, коэффициент разброса – 2,2. Данные исходные значения применялись при анализе иммуногенности трех серий новой КЭ вакцины по сравнению с историческим контролем. При сравнительном анализе иммунного ответа детей после вакцинации новой КЭ вакциной и иммунного ответа взрослых, получавших лицензированную КЭ вакцину (Вакцина сравнения № 2, исторический контроль), для нижнего предела было принято значение 0,35, доверительный интервал 95 %. Сравнивался иммунный ответ, развивающийся в группах сравнения на 42 день от начала вакцинации.

Запланированное количество участников *Исследования 2* рассчитывалось исходя из основных целей сравнительной оценки реактогенности – то есть, сравнения безопасности новой КЭ с данным показателем лицензированной Вакцины сравнения 3, критерий – системная реакция, частота температурных реакций выше 39°С после проведения первой вакцинации. Чтобы обеспечить уровень значимости 5 % и мощность статистического анализа 80 % при соотношении групп 3 : 1 (новая

КЭ вакцина : вакцина сравнения), в качестве исходных были приняты следующие значения статистических показателей: односторонний уровень значимости альфа = 2,5 %, истинное различие дельта = -3 %, уровень дельта 0 = -5 %, процент лиц с температурой тела до 39°C = 98 %. При учете 10 % лиц, впоследствии предположительно выбывающих из исследования по разным причинам, необходимое количество участников составило 2220 человек для исследуемой группы (новая КЭ вакцина) и 740 человек для контрольной группы (вакцина сравнения). Для того, чтобы показать сравнимость частоты температурных реакций ≥ 39°C исследуемых групп и группы контроля, были рассчитаны следующие показатели: нижний приемлемый предел 94 % при доверительном интервале 97,5 % в пределах одного и того же температурного диапазона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические данные

В целом, в обоих исследованиях приняли участие 3535 детей. В *Исследовании 1* участвовали 404 ребенка, 211 мальчиков и 193 девочки, средний возраст – 5,3 лет. В *Исследовании 2* участвовали 3131 ребенок, 1590 мальчиков и 1541 девочка, средний возраст детей, которым вводилась новая КЭ вакцина, составил 7,6 лет (2335 детей), детей которым вводилась вакцина сравнения 3 – 7,3 лет (796 детей).

Исследование 1.

В среднем, 404 участника *Исследования 1* были младше, чем 3131 детей, принявших участие в *Исследовании 2*. В группу контроля иммуногенности *Исследования 1* входило 111 взрослых в возрасте от 17 до 49 лет, получавших лицензированную КЭ вакцину (Вакцина сравнения 2). В группу контроля безопасности *Исследования 1* входило 159 детей в возрасте от 1 до 11 лет (Вакцина сравнения 1). Стратификация по возрасту в целом была сходной по отношению ко всем участникам данного исследования: дети в возрасте 1-5 лет – 216 (55 %), получавших новую КЭ вакцину по сравнению с 91 (57 %), входившими в контрольную группу сравнения безопасности; и дети в возрасте 6-11 лет – 180 (45 %) по сравнению с 68 (43 %), соответственно.

Исследование 2.

В *Исследовании 2* средний возраст участников исследования был сходным в обоих вакцинируемых группах (новая КЭ вакцина и лицензированная КЭ вакцина сравнения 3).

Результаты исследования иммуногенности

Исследование 1. Поствакцинальные титры КЭ антител (тест нейтрализации), развивающиеся на 42 день от начала вакцинации у участников трех групп, получавших разные серии новой КЭ вакцины, представлены в виде средних геометрических значений (доверительный интервал 95 %) на рисунке (a). На основании результатов теста нейтрализации была продемонстрирована высокая воспроизводимость клинических показателей трех разных серий новой КЭ вакцины (доверительный интервал 99,17 %, значения 0,96-0,99 при приемлемом интервале 0,67-1,39).

Для сравнительного анализа иммуногенности результаты всех трех групп, получавших новую КЭ вакцину (42-й день от начала вакцинации, 21-й день после завершения экстренной схемы вакцинации), были объединены и сравнивались с соответствующими показателями контрольной группы. Высокий уровень иммуногенности был продемонстрирован на примере сравнения поствакцинального иммунного ответа детей, получавших новую КЭ вакцину, и иммунного ответа взрослых, получавших лицензированную КЭ вакцину. Нижний доверительный предел среднего геометрического титра антител (новая КЭ вакцина и Вакцина сравнения 2) составлял 1,07 и, таком образом, был существенно выше исходно заданного значения в 0,35.

При анализе иммунного ответа детей в зависимости от возраста (анализировались группы 1-5 и 6-11 лет) была выявлена тенденция к более выраженному иммунному ответу у детей, по сравнению с взрослыми, несмотря на более низкую дозу антигена (рис. b).

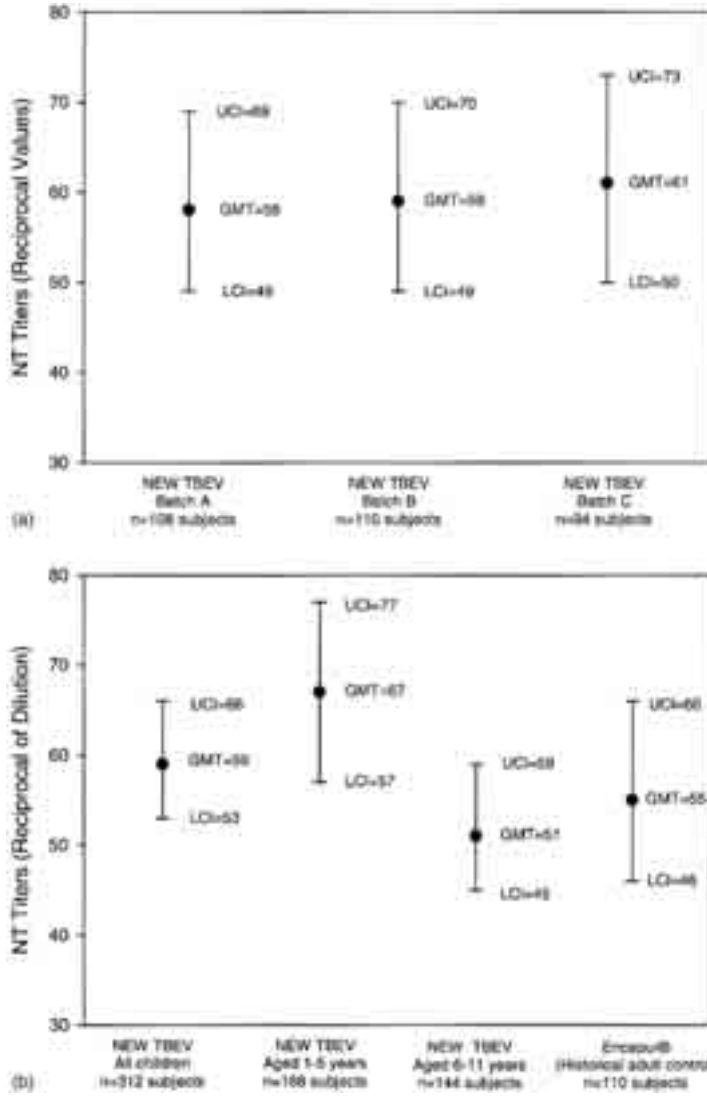
Сероконверсия. На 42-й день от начала вакцинации сероконверсия была отмечена у всех 390 участников исследования, исходно серонегативных по КЭ. Данные результаты были включены во все отчеты по иммуногенности. У всех 9 лиц, исходно серопозитивных по КЭ, было выявлено минимум четырехкратное повышение КЭ антител (тест нейтрализации) на 42-й день от начала вакцинации.

Исследование 2. Не исследовалось, поскольку главной целью *Исследования 2* была оценка безопасности вакцины.

Безопасность и переносимость

Исследование 1: сравнение с контролем безопасности. В ходе данного исследования были зафиксированы результаты измерений температуры тела 396 из 404 детей в возрасте 1-11 лет. Частота умеренных и выраженных температурных реакций (для удобства сравнения определенных как температура, равная или выше 39°C) в течение первых трех дней после первой иммунизации в группе, получавшей новую КЭ вакцину, не превышала аналогичный показатель контрольной группы, получавшей Вакцину сравнения 1 («исторический» контроль) (табл. 1). Однако, по сравнению с ранее проведенным клиническим исследованием Вакцины сравнения 1, наблюдалось некоторое завышение частоты температурных реакций, так как

Рисунок
(a) Исследование 1: Титры КЭ антител (тест нейтрализации) на 42 день от начала вакцинации: среднее геометрическое титров (GMT) и 95 % верхние доверительные интервалы (UCI) и нижние доверительные интервалы (LCI) трех различных серий новой КЭ вакцины.
(b) Исследование 1: Титры КЭ антител (тест нейтрализации) на 42 день от начала вакцинации: среднее геометрическое титров (GMT) и 95 % верхний доверительный интервал (UCI) и нижний доверительный интервал (LCI) у группы детей, получавших новую КЭ вакцину по сравнению с повторно тестируемыми сыворотками взрослых, получавших лицензированную КЭ вакцину (Вакцина сравнения 2).



учитывались только температурные реакции, связанные с введением вакцины. В настоящих же клинических исследованиях все выявляемые температурные реакции рассматривались как поствакцинальные.

Исследование 2: сравнение с одобренным контролем. В ходе данного исследования были соответствующим образом зафиксированы результаты измерений температуры тела у 3115 из общего количества 3131 детей в возрасте 1-11 лет (табл. 1). Чтобы статистически продемонстрировать сравнимость вакцин, при нижнем доверительном пределе 97,5 % процент лиц с температурой тела до 39°C не должен быть менее 94 % среди детей, вакцинированных новой КЭ вакциной по сравнению Вакциной № 3. Наблюдаемый нижний доверительный интервал составляет 98 %, таким образом, подтверждена сравнимость безопасности вакцин по критерию температурных реакций.

Чтобы получить наиболее полный всесторонний анализ профиля безопасности новой КЭ вакцины, показатели обоих исследований были представлены как совокупные данные.

Локальные и системные поствакцинальные реакции. В целом, в обоих исследованиях приняли участие 176 и 2559 детей в возрасте 1-2 и 3-11 лет, получившие новую КЭ вакцину, и у кого были должным образом зарегистрированы локальные и системные побочные реакции после первой вакцинации (табл. 2). Как и ожидалось, в большинстве случаев имели место мягкие, непродолжительные локальные или системные реакции после каждого введения вакцины. В целом, при каждом последующем введении вакцины наблюдалась тенденция к снижению количества случаев побочных реакций.

Локальные реакции отмечали редко, за исключением боли либо чувствительности в месте инъекции (табл. 2). Вследствие различий между параметрами оценки побочных реакций у детей 1-2 и 3-11 возрастных групп, системные реакции даны отдельно для каждой возрастной группы. Чаще всего среди детей 1-2 лет отмечали сонливость разной степени выраженности. Совокупные данные *Исследований 1 и 2* показывают, что данная системная реакция в наибольшей степени характерна для первой иммунизации (14 % случаев). Среди детей 3-11 лет наиболее часто регистрируемой побочной системной реакцией была головная боль, которую отмечали чаще всего после проведения первой иммунизации (12 % случаев). Сред-

Таблица 1
Повышение температуры тела в течение трех дней после первой иммунизации новой КЭ вакциной и вакцинами сравнения

Исследование	Повышение температуры тела (°C)	Новая КЭ вакцина		Вакцины сравнения		
		Случаев/участников	%	Случаев/участников	%	Вакцины
1	Выше или равно 39°C	5/396	1	3/159	2	Вакцина сравнения 1 ("исторический контроль")
2	Выше или равно 39°C	21/2322	<1	2/793	<1	Вакцина сравнения 3 (одобренный контроль)

Таблица 2
Показатели реактогенности среди детей возрастных групп 1–2 лет и 3–11 лет (совокупные данные Исследований 1 и 2, %)

Реакции	Описание реакций	Новая КЭ вакцина					
		Возрастная группа 1-2 года			Возрастная группа 3-11 лет		
		Первая иммунизация (N=176)	Вторая иммунизация (N=176)	Третья иммунизация (N=176)	Первая иммунизация (N=2559)	Вторая иммунизация (N=2554)	Третья иммунизация (N=2544)
Локальные	Отек	1 (0)	5 (1)	1 (0)	4 (1)	5 (1)	4 (1)
	Покраснение	5 (0)	5 (1)	3 (2)	8 (2)	9 (2)	6 (2)
	Боль/чувствительность места инъекции	15 (1)	14 (2)	10 (0)	32 (5)	30 (5)	23 (4)
Системные	Общее недомогание	н/о	н/о	н/о	9 (2)	6 (1)	4 (1)
	Суставная боль	н/о	н/о	н/о	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	Мышечная боль	н/о	н/о	н/о	6 (1)	4 (1)	3 (1)
	Головная боль	н/о	н/о	н/о	12 (3)	8 (2)	7 (1)
	Тошнота	н/о	н/о	н/о	3 (1)	2 (1)	2 (1)
	Изменения аппетита	9 (н/о)	6 (н/о)	6 (н/о)	н/о	н/о	н/о
	Сонливость	14 (н/о)	9 (н/о)	8 (н/о)	н/о	н/о	н/о
	Раздражительность	8 (н/о)	7 (н/о)	7 (н/о)	н/о	н/о	н/о
Повышение температуры	>38-38,5°C	13	9	7	4	3	2
	>38,5°C	2 (1)	5 (3)	3 (2)	2 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,6)

Частота всех локальных и системных реакций (данные средние и выраженные реакции приведены в скобках (%). Н/о - не определялось (то есть, не определяется в соответствующей возрастной группе). Умеренные локальные реакции: покраснение 25-50 мм; отек 25-50 мм; боль/чувствительность, ухудшение подвижности конечности, в которую производилась инъекция. Выраженные локальные реакции: покраснение > 50 мм; отек > 50 мм; боль/чувствительность, потеря подвижности конечности, в которую производилась инъекция. Средние или выраженные системные реакции: ухудшение или невозможность вести обычный образ жизни. Умеренные и выраженные температурные реакции: температура тела выше или равная 39°C.

ние и выраженные системные реакции после каждой инъекции отмечали менее чем в 5 % случаев, выраженные системные реакции составляли менее 1 % случаев.

Температурные реакции. Как видно из таблицы 2, исходя из совокупных данных *Исследований 1 и 2*, чаще всего повышение температуры тела свыше 38°C отмечалось в течение первых трех дней после первой вакцинации (15 % и 5 % среди детей в возрасте 1-2 и 3-11 лет, соответственно). В большинстве случаев наблюдались температурные реакции в диапазоне 38-38,5°C, преимущественно среди детей младшей группы. Частота температурных реакций свыше 39°C в течение трех дней после каждой иммунизации была низкой (< 3 % и < 1 % среди детей в возрасте 1-2 и 3-11 лет, соответственно). Частота температурных реакций отдельно для каждой иммунизации представлена в таблице 2. При анализе случаев повышения температуры тела отмечено, что, как правило, они характерны для первого дня после иммунизации, как для новой, так и для лицензированной КЭ вакцины (Вакцина сравнения № 3), это же верно и в отношении множественных иммунизаций.

Другие побочные реакции. За исключением избранных локальных и системных реакций, совокупные данные всех исследований, проведен-

ных на группах детей (включая 25 пилотных исследований безопасности) выявили 43 лица (2 %), у которых отмечали 48 побочных эффектов, возможно, обусловленных введением новой КЭ вакцины. Все выявленные побочные эффекты являлись обычными локальными или системными поствакцинальными реакциями (временные гриппоподобные состояния), уже известными для вакцины Энцепур®К и, таким образом, данные реакции рассматривались как «ожидаемые» побочные эффекты. Не наблюдалось никаких серьезных побочных реакций, которые были бы обусловлены введением вакцин, также отсутствовали немедленные системные аллергические реакции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вакцинация детей, как мера профилактики клещевого энцефалита, является компромиссом между эффективностью и безопасностью данного вида медицинского вмешательства и риском развития серьезных осложнений данной инфекции у невакцинированных лиц. Несмотря на то, что дети в меньшей степени, чем взрослые, подвержены обусловленным клещевым энцефалитом энцефалопатиям, вакцинация с помощью инактивированной КЭ вакцины может рассматриваться как эффективная мера предотвращения тяжелых симптомов клещевого энцефалита и опасных для жизни последствий. Однако наличие потенциальных последствий отложенного характера при вакцинации детей во избежание нежелательных или неизученных рисков вызвало необходимость создания эффективных вакцин упрощенных формулировок. Соответственно, данная клиническая программа имела своей целью продемонстрировать, что изъятие из состава прежней детской вакцины полижелинового стабилизатора не повлияло негативно ни на показатели безопасности, ни на показатели иммуногенности.

Результаты данных исследований показали, что новая КЭ вакцина в полной мере отвечает заданным критериям эффективности и безопасности по сравнению с «историческим» контролем и лицензированной КЭ вакциной.

Для оценки потенциальной эффективности новой КЭ вакцины в качестве серологического суррогатного параметра оценивали уровень нейтрализующих КЭ антител. Известно, что данный показатель играет важную роль в элиминации вируса из организма [17] и обеспечивает защиту против КЭ инфекции [18]. Предыдущие исследования показали, что КЭ вакцинация приводит к образованию высокого уровня антител в организме человека: титры КЭ IgG антител у лиц, вакцинированных прежней КЭ вакциной производства корпорации Кайрон, измеренные после третьей иммунизации, соответствовал титрам антител пациентов, перенесших КЭ [15]. Поэтому иммуногенность в ходе данных исследований оценивалась с тем, чтобы продемонстрировать соответствие характеристик новой вакцины корпорации Кайрон характеристикам прежней. Развитие более высокого иммунного ответа у детей по сравнению с взрослыми при иммунизации одинаковой дозой антигена может объяснять увеличение частоты поствакцинационных температурных реакций у детей [10]. В связи с этим, следуя опыту разработки прежней КЭ вакцины, при создании новой было решено уменьшить количество антигена, используя при вакцинации детей половинную дозу. Для оценки иммуногенности в качестве модели применялась схема ускоренной иммунизации по Harabacz et al. [19]. Возрастное распределение по группам (возрастные группы 1-5 и 6-11) соответствовало таковому в проводившемся ранее исследовании по дозозависимости иммунного ответа у детей. Результаты Фазы III исследований иммуногенности ясно показали, что иммуногенность и способность вызывать выработку нейтрализующих КЭ антител новой детской КЭ вакцины, содержащей половинную дозу антигена, столь же высоки, как и у «исторического контроля» (взрослая доза) [10]. Применение вакцин трех различных серий дало аналогичные результаты в трех группах вакцинации, что отражает высокую стабильность и качество производства детской КЭ вакцины данной формулировки.

В целом, необходимо отметить, что результаты исследований эффективности дают основание предположить: удаление из состава вакцины компонентов, которые обычно входят в состав более ранних и современных вакцин, не ухудшило параметры эффективности теста нейтрализации. В настоящей клинической программе в качестве контроля иммуногенности использовалась предыдущая версия КЭ вакцины производства корпорации «Кайрон», за весь период применения которой в Департамент Фармакологического Контроля «Кайрон Вакцинс» не поступило ни одного сообщения о неэффективности, то есть, о случаях заболевания после иммунопрофилактики (г-н Hennig, глава Департамента Фармакологического Контроля компании Кайрон Вакцинс, персональное сообщение). Таким образом, сходные результаты иммуногенности, показанные исследуемой и контрольной вакцинами, могут рассматриваться как многообещающие с точки зрения потенциальной эффективности новой КЭ вакцины.

В целом, частота зафиксированных местных и системных реакций совпала с прогнозируемой, характерной для данного типа инактивированных КЭ вакцин, содержащих гидроксид алюминия в качестве адъюванта. Не отмечалось каких-либо неожиданных побочных реакций. Полученные данные отражают тенденцию к снижению количества побочных реакций при второй и третьей вакци-

нации, что подтверждает схожесть с опытом предыдущей детской КЭ вакциной.

Исходя из предыдущего опыта вакцинации детей, одним из наиболее важных параметров оценки безопасности в рамках данной клинической программы был мониторинг поствакцинальных температурных реакций, с уделением особого внимания периоду после первой иммунизации. Соответственно, в цели исследования безопасности данных клинических программ входило сравнение полученных данных с показателями контрольной «исторической» вакцины и данными лицензированных КЭ вакцин, также предназначенных для применения у детей. Поствакцинальные температурные реакции у детей наблюдались в ряде случаев, но, как правило, возникали они в течение 24-48 часов после вакцинации и продолжались обычно около одного дня.

Поскольку стандартного определения пороговых величин температурных реакций не существует, в рамках данной клинической программы для оценки различных степеней температурных реакций и для сравнения с данными предыдущих исследований были установлены определенные пороговые значения. Во время анализа результатов двух настоящих исследований температурных реакций следует учитывать, что поствакцинальная температура у детей измерялась родителями либо официальными опекунами спустя шесть часов после вакцинации и перед сном и поэтому является вечерней либо ночной температурой тела. Температура до 38,5°C у начинающих ходить детей, возможно, является нормальной дневной температурой тела [21], а не проявлением поствакцинальной температурной реакции. В общем, частота температурных реакций новой детской КЭ вакцины не превысила аналогичные показатели контрольной «исторической» вакцины, и даже наблюдалась тенденция к снижению. Частота развития температурных реакций соответствует уровню других современных детских вакцин (ацеллюлярная коклюшная и пневмококковая конъюгированная вакцины) [22-24], даже принимая во внимание различия в методологии.

Остается открытым вопрос, какая именно температурная реакция опасна для здоровья. Судороги при высокой температуре, наблюдавшиеся при вакцинации прежней КЭ вакцины Тиковак®, явно нуждаются в медицинском вмешательстве и особом внимании, несмотря на то, что наступление приступа не привязано к определенной температуре. У каждого ребенка отмечался свой собственный температурный порог, при котором начинались судороги [25]. Тем не менее, в основном именно температуры выше 39°C несут особенный риск развития температурных реакций [26, 27]. Соответственно, при сравнении с контрольной «исторической» вакциной и с одобренной сравнительной вакциной по параметрам, относящимся к детским вакцинам, основной упор делался на сравнении показателей развития поствакцинальных реакций после первой иммунизации с температурой выше 39°C. По показателям температурных реакций не было отмечено никаких клинически значимых отличий между новой КЭ вакциной и вакцинами, с которыми проводилось сравнение.

Важно отметить, что существующие данные по новой КЭ вакцине не выявили развития судорог при высокой температуре ни в случае со 176 детьми возраста 1-2 лет, ни в случае с 2559 детьми возраста 3-11 лет. Данные результаты по параметрам безопасности еще более значимы, если учесть данные по применению других КЭ в прошлом [14], хотя ограниченное количество детей-участников, начинающих ходить, могут только проверить наличие нехарактерных, но нередких, проблем в плане безопасности у данной возрастной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данной клинической программы ясно показывают, что существует возможность снизить вероятность развития неблагоприятных эффектов, обусловленных дополнительными компонентами (стабилизаторами на протеиновой основе), исключение их из состава вакцины без риска ухудшить показатели иммуногенности или параметры безопасности (особенно через риск развития температурных реакций), что отличает новую вакцину от контрольной «исторической» вакцины или лицензированных вакцин, применяемых для вакцинации детей. Мы можем заключить, что в новой формулировке КЭ вакцины удалось без ущерба для эффективности в пользу безопасности устранить теоретическую возможность возникновения аллергических реакций на полижелин и передачи вирусов и прионов от протеиновых стабилизаторов (человеческого альбумина).

Кроме того, удаление из состава новой КЭ вакцины протеиновых стабилизаторов естественного происхождения позволило привести вакцину в полное соответствие с современными Европейскими рекомендациями: «Руководство по медицинским продуктам, имеющим в составе производные плазмы крови» («Note for Guidance on Plasma-Derived Medical Products», CPMP/BWP/269/95 rev3), «Руководство по минимизации риска передачи возбудителя губчатой энцефалопатии через медицинские и ветеринарные препараты» («Guidance on Minimizing the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products», принята CPMP/CVMP в мае 2001, EMEA/410/01 Rev. 1).

Благодарности

Авторы публикации благодарят следующих исследователей за их вклад в успешное выполнение

данной клинической программы: Dietmair E., Clapier E., zu Castell-Rudenhausen B., Bittmann B., Schroder C.-P., Keller H., Grolig M., Brands D., Tessmar J., Keller H., Schontag W., Schmidt M., Schweingel D., Goer-ing U., Derbacher D., Kollaschinski H., Lautenbach P., Hart-mann I., Waldmann K., Schmid E., Bettendorf U., Ulmer R., Eschenbacher H.L., Beer E., Schirmer H., Hofferek W., Kunz W., Zimprich H., Mangelsdorf-Taxis R., Langer M., Kimmig M., Laipple W., Kemmerich R., Gruhler M., Kustermann W., Lang R., Botticher B., Krainick H.-W., Kappes R., Potthast T., Grunert D., Pfletschinger U., Cwinarowicz-Sliwa E., Dr. Bartecka-Michalowska J., Smukalska E., Maryniak-Cal L., Prof. Wasowska-Krolikowska K., Dziduch A., Pomorska M., Zawada-Skrobisz G., Brzostek J., Konior R., Patrzalek M., Kirss M., Vask M., Peterson K., Pullerits L., Rikka M..

ЛИТЕРАТУРА:

1. Danielova, V. Recent situation in tick-borne encephalitis in the Czech Republic /Danielova V., Benes C. /In: Suss J., Kahl O., editors. Proceedings of the 4th International Symposium on Tick-Borne Diseases: Tick-Borne Encephalitis and Lyme Borreliosis. – Taunusstein: Pabst Science Publishers, 1997. – P. 47-56.
2. Heinz F., Mandl C. FSME-Imfungen bei Kindern. Virusepidemiologische informationen 2000; 8 (also available under http://www.univie.ac.at/virologie).
3. Heinz, F. The molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus in Europe and Asia /Heinz F. /In: Suss J., Kahl O., editors. Proceedings of the 4th International Symposium on Tick-Borne Diseases: Tick-Borne Encephalitis and Lyme Borreliosis. – Taunusstein: Pabst Science Publishers, 1997. – P. 125-134.
4. Kaiser, R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in Southern Germany 1994-1998 /Kaiser R. //Brain. – 1999. – V. 122. – P. 2067-2078.
5. Harasck, G. Zeckenenzephalitis im Kindesalter /Harasck G. //Dtsch. Med. Wschr. – 1974. – V. 99. – P. 1965-1970.
6. Anonymus. Anmerkungen zur FSME im Kindesalter //Epidemiol. Bull. – 2001. – V. 16. – P. 109.
7. Severe forms of tick-borne encephalitis in children /Cizman M., Raker K., Zakotnik B. et al. //Wien. Klin. Wochenschr. – 1999. – V. 111(12). – P. 484-487.
8. Leineweber, B. Fruhsommermeningo-Enzephalitis im Kindersalter-eine banale /Leineweber B., Weber P., Lutschg J. //Inf. Mon. Kinderheil. – 2001. – V. 149. – P. 1215-1217.
9. Haglund, M. Do tick-borne encephalitis patients develop a post-encephalitic syndrome – a review of the literature /Haglund M., Gunther G. //Ellipse. – 1997. – V. 13(1). – P. 7-12.
10. Girgsdies, O.E. Tick-borne encephalitis: development of a pediatric vaccine. A controlled, randomised, double-blind and multicentre study /Girgsdies O.E., Rosenkranz G. //Vaccine. – 1996. – V. 14. – P. 1421-1428.
11. Immediate allergic reactions after vaccinations – a post-marketing surveillance review /Zent O., Arras-Reiter C., Broeker M., Hennig R. //Eur. J. Pediatr. – 2002. – V. 161. – P. 21-25.
12. Anonymus. FSME-Impfstoff Encepur® K vom Markt //Pharm. Z. – 1998. – V. 143(15). – P. 1470.
13. Clinical evaluation of a polygeline-free TBE vaccine for adolescents and adults /Beran J., Jilg W., Mach T., Banzhoff A. //Vaccine. – 2003. – V. 21. – P. 738-741.
14. Marth, E. Albumin is a necessary stabilizer of TBE-vaccine to avoid fever in children after vaccination /Marth E., Kleinhappl B. //Vaccine. – 2001. – V. 20(3-4). – P. 532-537.
15. Humoral immunity against tick-borne encephalitis virus following manifest disease and active immunization /Klockmann U., Bock H.L., Kwasny H. et al. //Vaccine. – 1991. – V. 9. – P. 42-46.
16. Kaerber, G. Beitrag zur kollektivcn Behandlung pharmakologischer Reihenversuche /Kaerber G. //Arch. Exp. Path. Pharm. – 1931. – V. 162. – P. 480-487.
17. Kaiser, R. Laboratory findings in tick-borne encephalitis-correlation with clinical outcome /Kaiser R., Holzmann H. //Infection. – 2000. – V. 28. – P. 78-84.
18. Hubinger, M. Das Ubcrdauern von Antikorpern gegen das Fruhsommer-Meningoenzephalitis (FSME)-Virus beim Menschen /Hubinger M., Hofmann H., Krausler J. //Zbl. Bakt. Hyg. – 1970. – V. 213. – P. 145-151.
19. A randomized Phase II study of new tick-borne encephalitis vaccine using three different doses and two immunization regimen /Harabacz I., Bock H., Jiingst Ch. et al. //Vaccine. – 1992. – V. 10. – P. 145-150.
20. Barret, P.N. Tick-borne encephalitis vaccine /Barret P.N., Dorner F., Plotkin S.A. /In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., editors. Vaccines. – Philadelphia: Saunders, 1999. – P. 767-781.
21. Lorin, M.I. Fever: pathogenesis and treatment /Lorin M.I. /In: Feigin R.D., Cherry J.D., editors. Textbook of pediatric infectious diseases. – Philadelphia: Saunders, 1998. – P. 89-95.
22. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers /Shinefield H.R., Black S., Ray P. et al. //Pediatr. Infect. Dis. J. – 1999. – V. 18(9). – P. 757-763.
23. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children /Black S., Shinefield H.R., Fireman B. et al. //Pediatr. Infect. Dis. J. – 2000. – V. 19. – P. 187-195.
24. Immunogenicity and safety of a monovalent, multicomponcnt acellular pertussis vaccine in 15 months-6-year-old German children /Stehr K., Heininger U., Uhlenbusch R. et al. //Eur. J. Pediatr. – 1995. – V. 4. – P. 209-214.
25. El-Radhi, A.S. Lower degree of fever at the initial febrile convulsion is associated with an increased risk of subsequent convulsions /El-Radhi A.S. //Eur. J. Pediatr. Neurol. – 1998. – V. 2(2). – P. 91-96.
26. Rantala, H. Factors triggering the first febrile seizure /Rantala H., Uhari M., Hietala J. //Acta Pediatr. – 1995. – V. 84(4). – P. 407-410.
27. Pancharoen, C. Causes of fever in children with first febrile seizures: how common are human herpesvirus-6 and dengue virus infections? /Pancharoen C., Chansongsakul T., Bhattarakosol P. //South. Asian Trop. Med. Publ. Health. – 2000. – V. 31(3). – P. 521-523.

ЗУЕВА Л.Е.
Детская поликлиника МУЗ ДГБ,
г. Осинники

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ С КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ Г. ОСИННИКИ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2000-2007 ГГ.

A tendency to decreasing of TBE incidences and absence of severe forms of TBE in children in the Osinniky area (South of Kuzbass) are registered.

Клещевой энцефалит до настоящего времени остается актуальным вопросом в практике неврологов Кемеровской области.

Под наблюдением неврологов в г. Осинники за период 2000-2007 гг. было 12 детей в возрасте 6-16 лет, из них 80 % — мальчики, все дети не были привиты и обратились в первые сутки заболевания. Инкубационный период составил 7-14 дней, в 10 % случаев отмечался продром в виде недомогания, нарушения аппетита. Заболевание начиналось остро с подъема температуры, которая сопровождалась головной болью, головокружением, гиперемией лица, шеи, инъекцией склер. В 15 % случаев отмечалась бледность кожных покровов, редкой жалобой были боли во всем теле и разной степени оглушение сознания. Менингеальные симптомы выявлялись в 20 % случаях.

Всем детям в первые сутки введен противоклещевой иммуноглобулин, и они были направлены в инфекционное отделение 8 ИБ г. Новокузнецка, где находились на лечении в течение 20-30 дней. В 100 % случаев диагноз «Клещевой энцефалит» был подтвержден лабораторно. Из 12 детей, в 60 % случаев выявилась лихорадочная форма клещевого энцефалита, в 40 % — менингеальная форма.

После выписки из больницы больные находились на диспансерном учете у врача невролога в течение 2-3 лет. В период реконвалесценции больным рекомендовался щадящий режим, освобождение от уроков физкультуры.

Основными жалобами, особенно у детей перенесших менингеальную форму клещевого энцефалита, были головные боли, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, ухудшение памяти, ослабление внимания. В этот период времени назначались курсы лечения 2-3 раза в год, включающие витамины группы В, ноотропы, сосудистые препараты. Церебрастенический синдром чаще наблюдался у детей, перенесших перинатальную патологию. С диспансерного учета с выздоровлением через 2 года было снято 50 % больных, остальные больные в дальнейшем наблюдались по поводу церебрастенического синдрома. Прогредиентное течение у детей не отмечено.

Таким образом, в последнее время отмечена тенденция к уменьшению заболеваемости клещевым энцефалитом у детей в г. Осинники. Характерно отсутствие тяжелых форм, в основном отмечены лихорадочные и менингеальные формы клещевого энцефалита. Не наблюдалось прогредиентных форм клещевого энцефалита. В период реконвалесценции более выражен церебрастенический синдром у детей, перенесших перинатальную патологию в анамнезе. Своевременное введение иммуноглобулина и ранняя госпитализация больных способствует более легкому течению заболевания.

ИЛЬИНСКИХ Е.Н., ИЛЬИНСКИХ И.Н., ЛЕПЕХИН А.В.
Сибирский государственный медицинский университет,
г. Томск

ПЕРВЫЕ СЛУЧАИ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА В ТОМСКЕ

Cases of West Nile fever are registered in Tomsk and Tomsk oblast. This should be taken into consideration when using differential diagnostics for any case of illnesses complicated by symptoms of fever, meningo and/or meningoencephalitis. In addition to it one should mind likeness of clinical manifestations of West Nile fever with clinical manifestetions of TBE and TBB. So it's important that the doctor should do additional serological investigation of all the patients for West Nile fever who display the symptoms during the epidseason especially if we have negative or doubtful analyses' results for other tick-borne neuroinfections.

В последние годы медицинской проблемой для Западно-Сибирского региона стало распространение вирусной трансмиссивной зоонозной инфекции – лихорадки Западного Нила. Основное значение в циркуляции вируса в природных очагах имеют птицы околоводного комплекса. Переносчиками возбудителя инфекции служат комары и иксодовые клещи. По данным клинической картины это заболевание очень напоминает клещевой энцефалит, и может протекать в нейроинфекционной, гриппоподобной и экзантематозной формах [1]. К настоящему времени зарегистрированы случаи этой инфекции у человека и доказано существование природных очагов на территории Волгоградской, Астраханской, Новосибирской областей, а также в Краснодарском и Алтайском краях. Данные о регистрации случаев лихорадки Западного Нила у человека в Томской области отсутствуют.

Целью настоящего исследования было предварительное изучение распространения лихорадки Западного Нила в Томской области на основании данных выборочного серологического исследования среди больных клещевыми нейроинфекциями и общая характеристика клинической картины по данным катамнеза.

С применением иммуноферментной тест-системы для выявления специфических антител к вирусу лихорадки Западного Нила было проведено исследование 86 сывороток крови, полученных от больных с подозрением на клещевые нейроинфекции.

Из 86 сывороток положительный результат был получен у 3 больных, что составило 3,5 % от общего числа обследованных. Все три случая заболевания имели свои клинико-эпидемиологические особенности. В частности, два случая можно рассматривать как местные, а третий случай является примером завозной инфекции, так как заболевание началось после возвращения из поездки во Вьетнам, где больной неоднократно подвергался укусам комаров. Из числа местных случаев, у одного больного заражение произошло в районе пос. Парабель (Парабельский район), при этом не был зарегистрирован факт присасывания клеща. У второго пациента заболевание развилось после присасывания клеща, произошедшего в пригороде Томска. В последнем случае, по-видимому, речь идет о микст-инфекции: лихорадка Западного Нила и острый иксодовый клещевой боррелиоз.

У всех трех больных имела место гриппоподобная форма лихорадки Западного Нила легкой или средней степени тяжести. В клинической картине заболевания доминировали синдромы лихорадки, миалгии, артралгии, а также интоксикации, который проявлялся головной болью в лобной и височных областях, головокружением, слабостью, разбитостью и повышенной утомляемостью. Кроме того, наблюдались нарушения со стороны вегетативной нервной системы в виде дистального гипергидроза, гиперемии и гипергидроза в области лица, стойкого красного дермографизма, колебаний частоты сердечных сокращений и артериального давления. У всех больных отмечались склерит, болезненность при движении глазных яблок, а также рассеянная неврологическая симптоматика в виде сонливости, пошатывания и тремора рук в позе Ромберга, промахивания при выполнении пальце-носовой пробы, повышения глубоких рефлексов и легкой преходящей асимметрии глазных щелей и/или носогубной складки.

У одного из трех пациентов были выявлены микролимфоаденопатия, гиперемия задней стенки глотки, миндалин и мягкого неба, а также диспептические нарушения (жидкий стул без патологических примесей). В общем анализе крови у одного из больных было отмечено увеличение СОЭ до 24 мм/час, а у двух других – небольшой лимфоцитоз.

Таким образом, на территории Томска и Томской области регистрируются случаи заболевания лихорадкой Западного Нила. Это необходимо учитывать при дифференциальной диагностике всех случаев заболеваний, сопровождающихся симпто-

мами лихорадки, менингита и/или менингоэнцефалита. Кроме того, учитывая сходство клинической картины лихорадки Западного Нила с клиническими проявлениями клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза, необходимо проводить дополнительное серологическое обследование на лихорадку Западного Нила всех заболевших с наличием соответствующих симптомов в период эпидсезона, особенно в случае сомнительных или отрицательных результатов анализов на другие клещевые нейроинфекции.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Трансмиссивные инфекции и инвазии /под ред. Н.В. Чебышева, А.А. Воробьева, С.Г. Пака. – М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2005. – 440 с.

ИЛЬИНСКИХ Е.Н., ИЛЬИНСКИХ Н.Н.
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

ИЗУЧЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИОННОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ И ГРАНУЛОЦИТАРНЫМ ЭРЛИХИОЗОМ ЧЕЛОВЕКА

Известно, что иксодовый клещевой боррелиоз часто сочетается с другими инфекционными заболеваниями, передающимися клещами, одним из которых является гранулоцитарный эрлихиоз человека. В последние годы, в связи с появлением новых компьютерных технологий, возрос интерес к изучению субпопуляционной и функциональной гетерогенности клеток периферической крови в норме и при различной патологии, в частности при лейкозах [1]. Вместе с тем, публикаций, посвященных морфометрическому анализу клеток крови при инфекционных заболеваниях, крайне мало [2]. **Целью настоящей работы** было изучение субпопуляционной и функциональной гетерогенности мононуклеарных клеток периферической крови у больных с моноинфекцией иксодового клещевого боррелиоза и у больных с микст-инфекцией: иксодовый клещевой боррелиоз и гранулоцитарный эрлихиоз человека.

Мазки крови были получены от больных с серологически подтвержденным диагнозом моноинфекции острого иксодового клещевого боррелиоза (7 человек), а также с диагнозом микст-инфекции острого иксодового клещевого боррелиоза и гранулоцитарного эрлихиоза человека (5 человек). В качестве контрольной группы были обследованы 9 здоровых человек, не подвергавшихся укусам клещей. Мазки крови фиксировали и окрашивали по Романовскому-Гимзе. С помощью цифровой фотокамеры, установленной на тубус светового микроскопа, было сделано 173 фотографии мононуклеарных клеток в мазках периферической крови, полученных от больных людей, и 124 изображения этих клеток, полученных от здоровых людей. Для анализа цифровых изображений клеток была использована специальная компьютерная программа ImageJ, позволяющая оценить 18 различных параметров клетки, клеточного ядра и содержания компактного хроматина в ядре. Известно, что каждая субпопуляция клеток крови отличается уникальным набором вышеперечисленных параметров [1, 3].

В результате проведенного морфометрического анализа все изученные изображения мононуклеарных клеток крови были разделены, в зависимости от площади и периметра клетки, а также с учетом ядерно-цитоплазматического соотношения, на 9 условных классов. При сравнении распределения мононуклеарных клеток крови, полученных от больных иксодовым клещевым боррелиозом, по отдельным классам с соответствующими значениями распределения клеток в контрольной группе достоверных отличий обнаружено не было. Однако, в мазках крови этой группы больных были найдены клетки класса 9, представляющие собой крупные моноциты со средней площадью клетки 269,7 ± 2,1 мкм^2, которые не встречались у обследованных нами здоровых людей. У больных с микст-инфекцией, в отличие от контроля и больных с моноинфекцией, не были обнаружены клетки класса 5 (площадью 132,8 ± 4,1 мкм^2) и класса 6 (площадью 148,0 ± 2,6 мкм^2), морфологически соответствующих широкоцитоплазменным лимфоцитам. Возможно, эти данные отражают изменения содержания соответствующих субпопуляций иммуноцитов в периферической крови больных микст-инфекции.

Известно, что морфологию широкоцитоплазменных лимфоцитов могут иметь преимущественно цитотоксические Т-лимфоциты и нормальные киллеры [4] . Вместе с тем, в мазках крови больных микст-инфекцией, по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе, было обнаружено достоверное повышение ($p < 0,01$) числа клеток класса 1 (площадью 65,2 ± 6,6 мкм^2) и класса 2 (площадью 85,7 ± 4,4 мкм^2), относящихся к малым лимфоцитам и морфологически соответствующим Т-хелперам, В-лимфоцитам и около 50 % цитотоксических Т-лимфоцитов [4].

Кроме того, в отличие от больных иксодовым клещевым боррелиозом, у пациентов с микст-инфекцией средняя площадь лимфоцитов оказалась достоверно ниже, чем в контроле (92,5 ± 17,8 мкм^2 против 110,9 ± 17,1 мкм^2, $p < 0,01$). При анализе форм ядер мононуклеарных клеток у больных с микст- и моноинфекцией было выявлено достоверное увеличение, по сравнению с контрольными значениями, числа клеток с дольчатой и неправильной формой ядер ($p < 0,01$). Кроме того, важной отличительной особенностью моноцитов у больных с микст-инфекцией было появление клеток с крупными цитоплазматическими вакуо-

лями, которые не встречались в контроле и у больных с моноинфекцией. Скорее всего, в цитоплазме этих клеток содержатся внутриклеточно паразитирующие эрлихии. В мононуклеарных клетках крови больных с микст- и моноинфекцией, по сравнению с контролем, было обнаружено достоверное снижение ядерно-цитоплазматического соотношения ($p < 0,01$). Кроме того, показатели средней яркости ядер и среднего минимума яркости ядер мононуклеарных клеток, отражающих плотность конденсации хроматина, у больных с микст-инфекцией были достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,01$).

В ядрах мононуклеарных клеток больных иксодовым клещевым боррелиозом и больных с микст-инфекцией было установлено значительное снижение, по сравнению с соответствующими значениями у здоровых лиц, таких показателей, как площадь гранулярного хроматина в ядре, процентного отношения площади, занимаемого гранулярным хроматином, к общей площади ядра, числа глыбок и среднего размера глыбок гранулярного хроматина в ядре клетки ($p < 0,01$ во всех случаях), что, по-видимому, свидетельствовало о повышении функциональной активности этих клеток у больных людей, поскольку гранулярный хроматин соответствует спирализованным малоактивным участкам гетерохроматина, в противоположность тонкодисперсному, агранулярному и функционально активному эухроматину.

Таким образом, полученные нами результаты компьютерного морфометрического анализа мононуклеарных клеток периферической крови больных с моно- и микст-инфекцией иксодового клещевого боррелиоза дают представление о функциональной активности клеток и могут быть использованы в качестве дополнительного теста для дифференциальной диагностики изолированной и сочетанной формы иксодового клещевого боррелиоза.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Benattar, L. Morphometric and colorimetric analysis of peripheral blood smears lymphocytes in B-cell disorders: proposal for a scoring system /Benattar L., Flandrin G. //Leuk. Lymphoma. – 2001. – V. 42, N 1-2. – P. 29-40.
2. Шилов Б.В. Компьютерный морфометрический анализ структуры ядер лимфоцитов периферической крови человека в норме и при Эпштейн-Барр вирусной инфекции в условиях in vivo и in vitro /Б.В. Шилов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2001. – 16 с.
3. Nuclear texture measurements in image cytometry /Doudkine A., Macaulay C., Poulin N. et al. //Pathologica. – 1995. – V. 87, N 3. – P. 286-299.
4. Ройт, А. Иммунология /Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. – М.: Мир, 2000. – 592 с.

КАРАВАЕВА М.О., ОБИДИНА О.В.
МЛПУ Детская больница № 1,
г. Томск

ТЕЧЕНИЕ МЕНИНГЕАЛЬНОЙ ФОРМЫ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ

Представлены результаты обследования 108 больных менингеальной формой клещевого энцефалита в возрасте от 3 до 10 лет. У 51,9 % детей регистрировалось двухволновое течение заболевания. Клинические проявления и вариант течения заболевания определялись динамикой накопления антител и их уровнем. Наблюдение в течение трех лет показало, что исход менингеальной формы КЭ благоприятный, независимо от тяжести и варианта течения.

The results of 108 investigated patients (9–10 years old) with meningeal tick-borne encephalitis are represented. In 51.9 % cases two wave stage's manifestation of the disease is registered. Clinical manifestations were defined by dynamics of conserving of antibodies and the level of it. Observation for 3 years showed that the outcome of the meningeal form of tick-borne encephalitis is sufficient despite the type or hardness of manifestation.

Клещевой энцефалит (КЭ) – классическая природно-очаговая инфекция, значимость которой возрастает вследствие повсеместного роста заболеваемости, как на отдельных территориях, так и в целом по России. Эпидемиологическая обстановка по КЭ на территории Западной Сибири сохраняется напряженной с высокими показателями заболеваемости, превышающими во много раз средне федеральные [1, 2]. Уровень заболеваемости в Томской области достиг 60 случаев на 100 тысяч населения в 1996 году. В последующие годы отмечался спад, отражающий циклический характер заболеваемости. В начале 21 века подъема заболеваемости не наблюдалось. Дети до 14 лет составляют 17,4 % от общего количества заболевших КЭ.

Цель работы – варианты течения острого периода и отдаленные последствия менингеальной формы КЭ у детей.

Под наблюдением находилось 108 больных менингеальной формой КЭ в возрасте от 3 до 14 лет в острый период болезни. Средний возраст заболевших – 8,9 ± 0,8 лет. Мальчики болели в 2 раза чаще девочек. Присасывание клещей имело место у 91,7 % больных. Преимущественное место присасывания клещей – волосистая часть головы и шея (57,2 % больных). Клинико-эпидемиологический диагноз подтверждался обнаружением антигена ВКЭ и/или антител к нему в РНГА, РТГА, ИФА (IgM, G) в первые 3 дня и через 18-20 дней от начала заболевания при 4-х кратном и более нарастании титра.

Среднетяжелая форма болезни регистрировалась у 89 детей (82,4 %), тяжелая – у 17 (15,7 %), легкая – у 2 детей (1,9 %). Гладкое течение заболевания устанавливалось у 96 больных (88,9 %), негладкое – у 12 (11,1 %). Оно включало пневмонию у 1 больного, бронхит – у 3, пиелонефрит – у 3, миокардит – у 1, лакунарную ангину – у 3 детей. С клинико-лабораторным выздоровлением было выписано 97,3 % детей, с неполным выздоровлением – 2,7 %.

С целью выявления исходов КЭ у детей анализировалась клиника у 84 пациентов (77,8 %). Основное количество детей наблюдалось в течение 1-12 месяцев после острого периода. Часть больных обследовалась в динамике или была взята под наблюдение через 3-6 лет после перенесенного заболевания. Длительность катамнестического наблюдения – 15 лет. Обследование больных включало проведение общепринятых лабораторных исследований крови, спинномозговой жидкости, мочи, фекалий, скрининг иммунного статуса рутинными методами (с помощью реакции спонтанного розеткообразования и реакции комплементарного розеткообразования), определение сывороточных иммуноглобулинов A, M, G методом радиальной трансфузии по Манчини, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) полиэтиленгликолевым методом. При необходимости детям дополнительно проводилось инструментальное исследование: электроэнцефалография, эхоэнцефалография, электрокардиография, магнитноядерорезонансная или компьютерная томография головного мозга.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTIKA 6,0. Количественные показатели представлены в виде X ± m, где X – среднее значение, а m – стандартная ошибка среднего. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная

величина в процентах (%). Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием согласия Колмогорова-Смирнова. Так как закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различий проверяли при помощи U-критерия Манна-Уитни (в случае парных независимых совокупностей), критерия Краскалла-Уоллиса (в случае множественных независимых совокупностей). В случае зависимых совокупностей пользовались W-критерием Уилкоксона. Качественные признаки сравнивались при помощи критерия χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для определения существования функциональных связей между параметрами вычисляли коэффициент корреляции R Спирмана, который считали достоверным при $p < 0,05$.

Группа сравнения – 30 детей аналогичного возраста и пола с группой здоровья IIA, не болевших в течение последних 6 месяцев. Серологические тесты в ИФА на ВКЭ были отрицательными, факта присасывания клещей и вакцинопрофилактики КЭ у них не значилось.

Одноволновое течение КЭ устанавлено у 52 детей (48,1 %), двухволновое – у 56 (51,9 %). Длительность инкубационного периода у всех больных равнялась 14,1 ± 1,6 дней. Интервал от момента присасывания клеща до госпитализации соответствовал 17,6 ± 1,6 дням.

У больных с одноволновым течением общеинфекционный синдром был выражен. У 73,1 % детей ведущими симптомами служили вялость, сонливость. Поведение детей характеризовалось заторможенностью или сильным возбуждением. Лихорадка (38,6-38,8°С) наблюдалась в среднем 6,2 ± 0,3 дней. Общая слабость легкой степени выявлялась у 3,8 % детей, умеренная – у 59,6 %, выраженная – у 36,6 % больных. Головная боль не имела четкой локализации и носила выраженный характер у 48,1 %, умеренный – у 51,9 %. Она сохранялась в течение 6,3 ± 0,3 дней и способствовала вынужденному положению ребенка в постели. Анорексия регистрировалась у 9,7 % детей. Аппетит не изменялся у 11,5 % больных. Слабо выраженный катар верхних дыхательных путей определялся у 15,4 % детей.

Менингеальные симптомы отмечались сразу при поступлении и прослеживались в течение 5,4 ± 0,3 дней. Ригидность затылочных мышц устанавливалась у 94,2 % детей, боль при движении глазных яблок – у 59,6 %, светобоязнь – у 50 %, рвота, не связанная с приемом пищи, – у 13,6 больных. Нестойкие органические изменения со стороны центральной нервной системы проявлялись высокими сухожильными рефлексами, особенно с нижних конечностей у 9,7 % детей, нистагмом и диплопией у 3,8 % больных. Оглушенность отмечена у 1,3 % детей. Не наблюдалось нарушения сознания у 98,1 % больных. Судорожного синдрома не было. Нарушение психики проявлялось заторможенностью у 59,6 % детей, негативизмом – у 7,7 %, инфекционным делирием – у 3,8 % детей. Вегетативные нарушения в виде гиперемии лица, общего гипергидроза, колебания артериального давления отмечались у 65,4 % больных. Спинномозговая жидкость была прозрачная, бесцветная, вытекала частыми каплями. Цитоз представлен 114,3 ± 32,0 клетками в 1 $мм^3$ преимущественно лимфоцитарного характера. Содержание белка и хлоридов не изменялось.

Исход заболевания у всех детей благоприятный.

При двухволновом течении менингеальной формы КЭ инкубационный период составил 11,5 ± 1,8 дней. Первая волна заболевания кратковременная (3,3 ± 0,2 дня), с умеренно выраженными общеинфекционными симптомами. Вторая волна через 13,9 ± 0,5 дней продолжалась дольше (7 ± 0,2 дней), сопровождалась головной болью, слабостью у всех больных, менингеальными симптомами – у 83,9 %, изменениями неврологического статуса – у 33,9 % детей. В ликворе преобладал цитоз лимфоцитарного характера. Исход заболевания благоприятный.

Показатели гемограммы оценивались с учетом возраста больных. В острый период регистрировались лейкоцитоз и увеличение СОЭ, независимо от возраста пациента ($p < 0,05$). В разгар болезни у детей дошкольного возраста наблюдалось увеличение гемоглобина, лимфопения ($p < 0,05$), моноцитопения ($p < 0,05$) и нейтрофилез ($p < 0,01$) при одноволновом течении КЭ. Перед выпиской содержание лимфоцитов превышало аналогичный показатель детей контрольной группы ($p < 0,05$), при одноволновом течении появилась эозинофилия ($p < 0,05$). Изменение других показателей сохранялось, а у больных двухволновым течением присоединилось увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов ($p < 0,05$).

У школьников с одноволновым течением КЭ в разгар болезни определялись лейкоцитоз с увеличением палочкоядерных нейтрофилов ($p < 0,01$), моноцитов ($p < 0,05$), СОЭ ($p < 0,01$) и лимфопения ($p < 0,05$). Перед выпиской оставались лейкоцитоз ($p < 0,05$), увеличенная СОЭ ($p < 0,05$), количество гемоглобина также увеличилось ($p < 0,05$). У больных двухволновым течением в разгар болезни наблюдалось увеличение числа лейкоцитов, базофилов, эозинофилов, моноцитов и СОЭ ($p < 0,05$). В период угасания симптомов сохранялись лейкоцитоз с эозинофилией, моноцитоз, увеличенная СОЭ ($p < 0,05$), повысилось содержание палочкоядерных нейтрофилов ($p < 0,01$), исчезли базофилы. Эти изменения сохранялись во время второй волны, лишь палочкоядерные нейтрофилы

соответствовали контролю, но вновь появилась базофилия ($p < 0,05$). Перед выпиской лейкоцитоз значительно увеличился ($p < 0,01$), оставались повышенными базофилы ($p < 0,05$), СОЭ ($p < 0,01$). Следовательно, у больных менингеальной формой КЭ только увеличение лейкоцитов и СОЭ не зависели от возраста, формы и периода болезни.

Наши данные отличаются от результатов исследования Мамунц А.Х. [3], отмечавшего выраженную лейкопению, нейтропению и моноцитопению у больных с двухволновым течением на первой волне. По мнению Л.В. Ханиповой [4], лейкоцитоз, анэозинофилия, нейтрофилез, лимфопения и моноцитоз в начале заболевания свидетельствуют о тяжелой форме КЭ у детей. Мы такой закономерности не установили. Иммунный статус детей обеих возрастных групп, больных менингеальной формой одноволновым и двухволновым течением, в острый период КЭ характеризовался статистически значимыми Т-лимфопенией, снижением теофиллинрезистентных лимфоцитов (Тфр) и теофиллинчувствительных лимфоцитов (Тфч).

Степень изменения устанавливалась больше у детей школьного возраста, по сравнению с дошкольниками, и у больных двухволновым течением, чем одноволновым. Содержание сывороточных иммуноглобулинов характеризовалась увеличением IgA, M у детей дошкольного возраста в разгар болезни со снижением в период реконвалесценции IgA, G у больных одноволновым течением. У больных двухволновым течением уровень IgA, M, G соответствовал аналогичным показателям контроля. У детей школьного возраста в разгар болезни увеличивалось содержание IgA при обоих вариантах течения. В период реконвалесценции уровень IgA, M соответствовал таковым в контрольной группе, а IgG снижался больше при двухволновом течении ($p < 0,01$), чем одноволновом ($p < 0,05$). Уровень ЦИК был увеличен у детей обеих возрастных групп в течение всего острого периода, но у детей дошкольного возраста значительнее при одноволновом течении, а у школьников – двухволновом течении ($p < 0,01$). При сопоставлении исследуемых показателей у детей обеих возрастных групп можно отметить, что число измененных показателей было больше у детей дошкольного возраста, чем у школьников. Это отразилось на показателях специфического иммунитета. Наши результаты согласуются с данными О.А. Рычковой и соавт. [5], В.Г. Рыжаенкова [6].

В разгар болезни у половины детей с менингеальной формой КЭ регистрировались титры 1/20-1/40 (РТГА). К выписке низкий титр (1/20) оставался у 31,3 % детей, у большинства детей он был умеренно повышен и лишь у 8,3 % детей составил 1/320-1/640. Аналогичные результаты определялись и через месяц после выписки.

Подобная динамика устанавливалась и при двухволновом течении КЭ. Специфический иммунный ответ оценивался не только с помощью РТГА, но и ИФА. В разгар болезни IgM выявлялись у 94,5 % больных одноволновым и у 72,2 % больных двухволновым течением КЭ. Перед выпиской и через месяц после нее IgM определялись у всех реконвалесцентов обоих вариантов течения болезни, в разгар болезни у большинства детей с одноволновым (83,3 %) и двухволновым (86,1 %) течением КЭ. Перед выпиской они регистрировались у всех детей с менингеальной формой, но титр 1/1600-1/6400 устанавливался у 80,5 % реконвалесцентов с одноволновым течением против 50 % реконвалесцентов с одноволновым течением ($p < 0,01$). Такая же закономерность наблюдалась и через месяц после выписки. Следовательно, характер антителообразования отражает количественные и качественные изменения гуморального звена иммунитета и определяет клинические проявления заболевания.

С целью выявления исходов болезни у детей нами были изучены клинические проявления у 84 (77,8 %) переболевших менингеальной формой КЭ, в том числе 39 детей с двухволновым течением. Кроме обследования неврологического статуса, переболевшим детям проводилось обязательное офтальмологическое, рентгенологическое и нейрофизиологическое исследование.

Через месяц после выписки общее состояние детей было удовлетворительным. Ведущей жалобой у 66,7 % переболевших оставалась головная боль различной интенсивности и частоты. У 13 % из них она носила выраженный характер и имела признаки внутричерепной гипертензии. Дети жаловались на появление головной боли сдавливающего или распирающего характера в утреннее или вечернее время, непостоянную рвоту, приносящую облегчение. Повышенная утомляемость беспокоила 48,8 % детей. Изменение эмоциональной лабильности регистрировалось у 57,1 % реконвалесцентов. Поражение черепных нервов наблюдалось у 16,7 % детей, а повышение сухожильных рефлексов с нижних конечностей – у 10,7 %. Нарушений координации, чувствительности у детей не отмечалось. Вегетативные нарушения устанавливались у 14,3 % детей: гипергидроз дистальных отделов конечностей, повышенная общая потливость. Наблюдение в течение трех лет показало, что исход менингеальной формы КЭ благоприятный, независимо от тяжести и варианта течения. Об относительно благоприятном исходе, отсутствии прогредиентного течения менингеальной формы КЭ у детей в Алтайском крае сообщает А.С. Оберт [7, 8].

Таким образом, проведенные исследования показали, что менингеальная форма КЭ у детей имеет характерные черты и часто (у 51,9 % больных)

принимает двухволновое течение. Динамика накопления антител у больных двухволновым течением медленная и титры антител в начале заболевания ниже по сравнению с одноволновым течением. В конце острого периода IgM сохраняются у всех детей, а IgG регистрируются у большинства из них. Это определяет благоприятный исход заболевания. Изменения со стороны ЦНС (астено-вегетативный, гипертензионный синдромы) наблюдаются в первый год наблюдения. К третьему году наблюдения эти изменения исчезают. Хроническое течение КЭ не развивается.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Злобин, В.И. Эпидемиологическая обстановка и проблемы борьбы с клещевым энцефалитом в Российской Федерации /Злобин В.И. //Бюлл. сиб. медицины. – 2006. Приложение 1. – С. 16-23.
2. Команденко, Н.И. Некоторые дискуссионные вопросы проблемы клещевого энцефалита /Команденко Н.И., Жукова Н.Г. //Бюлл. сиб. медицины. – 2006. Приложение 1. – С. 57-62.
3. Мамунц, А.Х. Особенности клещевого энцефалита в детском возрасте /А.Х. Мамунц: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 39 с.
4. Ханипова, Л.В. Влияние преморбидного иммунопатологического фона на клинико-патогенетическую характеристику клещевого энцефалита у детей /Л.В. Ханипова: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2002. – 22 с.
5. Иммунологический катамнез острых нейроинфекций у детей (острый клещевой энцефалит, генерализованные формы менингококковой) /Рычкова О.А., Калиба Э.А., Дроздова Г.Г. и др. //Сб. матер.VI Рос. съезда врачей-инфекционистов. – СПб., 2003. – С. 326.
6. Рыжаенков, В.Г. Иммунодиагностика и оценка различных звеньев иммунной системы при клещевом энцефалите /В.Г. Рыжаенков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2001. – 24 с.
7. Оберт, А.С. Влияние некоторых специфических и неспецифических факторов на клиническое течение клещевого энцефалита /А.С. Оберт: Дис. ... докт. мед. наук. – Барнаул, 1979. – 179 с.
8. Оберт, А.С. Сравнительная характеристика течения клещевого энцефалита у детей (по материалам Алтайского края) /А.С. Оберт //Вопр. охр. мат. и детства. – 1981. – Т. 26, № 12. – С. 25-27.

КОЗЛОВСКИЙ М.М., БЕНЗЕЛЬ Л.В.[1], ЛОЗИНСКИЙ И.Н.,
ФЕДОРУК В.И., ДРУЛЬ О.С., СОРОНОВИЧ И.И.[1],
РОГОЧИЙ Е.Г., БЕНЗЕЛЬ И.Л.[1], ГОЛОВАЦКАЯ Ж.Е.
Львовский НИИ эпидемиологии и гигиены,
[1]Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого,
Украина

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Unsufficient equipment of institutions for medical practice with efficient means of urgent nonspecific propedevtics infectious diseases determined the search for adequate medicine among interferon inductors. For this initial screening test about 230 fitomedicine exerted from different herbs of more than 50 species among which 39 inductors of interferon were marked with different interferon inductors' producing intensity. The data show possibility of expressed fitomedicine to defend lab mice from fatal TBE infection providing the infected animals some capacity to survive.

Недостаточная обеспеченность учреждений практической медицины эффективными средствами экстренной неспецифической профилактики инфекционных болезней обусловила поиск таких препаратов из числа индукторов интерферона (ИФН). С этой целью в тестах первичного скрининга были исследованы около 230 фитопрепаратов, выделенных из более 50 видов различных лекарственных растений, среди которых выявлено 39 индукторов ИФН с различной интенсивностью интерферонообразования.

Высокую активность проявили 10 лиофилизатов, включающих ТН и его аналоги серии SK, а также БС-103 и его аналог GN-1, РС-9, АН-11, АН-39, стимулирующие синтез ИФН в крови лабораторных мышей в титрах от 640 до 10240 ед/мл.

Сила воздействия на интерфероновую систему большинства указанных экспериментальных образцов была равнозначна или в 2-4 раза превышала активность известного индуктора ИФН амиксина. Особого внимания заслуживают фитосредства SK-19 и БС-103, которые вызывали циркуляцию наибольших количеств эндогенного ИФН, и в некоторых случаях превышали аналогичное действие высокоактивного коммерческого препарата ридостин.

Все выявленные активные фитоэкстракты стимулируют синтез «позднего» ИФН с пиком накопления его в крови мышей через 24 часа после внутрибрюшинного введения.

Эффективность отобранных индукторов ИФН изучали на эсперимантальных моделях нескольких вирусных и бактериальных инфекций. В данной работе представлены результаты влияния этих препаратов на течение арбовирусной инфекции, вызванной вирусом клещевого энцефалита. Исследования проводили в нескольких опытах на белых мышах и мышах линии СВА, которым внутрибрюшинно (в/б) вводили штамм Абссетаров в дозах 30-60 ЛД50/0,2 мл. Эффективность фитосредств, используемых в/б по лечебно-профилактическим схемам (3-кратно с интервалом 3 дня), оценивали по степени защиты (в %), которую определяли как разницу в выживаемости между опытной и контрольной группами.

Установлено, что полифенольный комплекс ТН обуславливал резистентность 40 % мышей, инфицированных дозой 30 ЛД50 вируса, в то время как в аналогичных условиях эксперимента ридостин обеспечивал защиту 34 % животных. Меньшую активность, в ином опыте, показал его аналог препарат SK-1. В жестких условиях эксперимента при инфицировании мышей дозой 60 ЛД50 он статистически достоверно предотвращал гибель 27 % животных, хотя по сравнению с амиксином этот показатель был на 5 % ниже.

Значительный противовирусный эффект (45 % защиты) оказывал экстракт SK-15, при действии амиксина на уровне 43,5 %.

Высокую активность, хотя и на 4 % ниже, чем у амиксина, проявляли также образцы SK-8 и GN-1, повышавшие выживаемость мышей, по сравнению с контролем, соответственно, на 46 % и на 42 %.

Также, почти на уровне активности амиксина (лишь на 2-3 % ниже), проявляли протективное действие фитопрепараты SK-19, SK-25 и БС-103. Их противовирусная защита составляла статистически достоверные показатели и колебалась от 36 % до 42 %.

Приведенные данные свидетельствуют о выраженной способности исследуемых фитосредств защищать лабораторных мышей от летальной инфекции клещевого энцефалита, обеспечивая выживаемость определенных количеств инфицированных животных, увеличивая при этом среднюю продолжительность их жизни по сравнению с контролем.

Положительные результаты подобных исследований на других моделях экспериментальных инфекций (лихорадка Западного Нила, герпес,

хламидиоз) дают основание считать выявленные индукторы интерферона клинически перспективными для экстренной профилактики и лечения вышеназванных и, возможно, других инфекций. Для практического воплощения наиболее эффективных препаратов будут проведены в дальнейшем необходимые углубленные доклинические испытания.

КРОПОТКИНА Е.А., ВЛАСОВА Е.В., ЖУКОВА Н.Г.,
ПОЛТОРАЦКАЯ Т.Н., АНТЫКОВА Л.П., ЧУМАЧЕНКО И.Г.,
ЛЕСНИКОВА Л.В., ПЯТОВСКАЯ А.А., ХУДОЛЕЙ В.Н.
Компания «Наука, Техника, Медицина», Томск
Сибирский государственный медицинский университет, Томск
ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Томской области»
ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по г. Санкт-Петербург»
ТУ Роспотребнадзора по Иркутской области
ТУ Роспотребнадзора по Вологодской области
Компания СКАПАС, Оквилл

МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ЙОДАНТИПИРИН ДЛЯ ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Использование индукторов интерферона и иммуномодуляторов для профилактики и лечения клещевого энцефалита (КЭ), а также их сочетание с вакцинопрофилактикой является сегодня одним из перспективных направлений.

Многолетний опыт использования отечественного индуктора интерферона Йодантипирин в качестве средства неспецифической профилактики КЭ показал эффективность и преимущества проведения химиопрофилактики КЭ.

Йодантипирин утвержден Фармакологическим Комитетом МЗ РФ в 1996 году по показаниям «профилактика и лечение КЭ». Позже, в 2001 году – для комплексного лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС).

В процессе исследования и регистрации препарата проведены детальные исследования доклинической фармакологической активности Йодантипирина, выполненные на различных вирусных моделях, в том числе на экспериментальной модели КЭ (in vivo и in vitro). Изучен механизм действия Йодантипирина, проведены доклинические токсикологические исследования и, наконец, клинические испытания эффективности и безопасности препарата для человека при профилактике и комплексной терапии КЭ.

Йодантипирин с 2001 года широко применяется практикующими врачами-инфекционистами, врачами-неврологами, эпидемиологами регионов и областей с активными природными очагами клещевого энцефалита.

С момента вывода препарата Йодантипирин на российский фармацевтический рынок постоянно и целенаправленно проводится пострегистрационный мониторинг безопасности, дополнительные клинические испытания, а также внедряются международные стандарты качества производства.

Активный мониторинг результатов применения Йодантипирина проводится посредством сбора данных, касающихся использования широкими слоями населения препарата для профилактики КЭ. Статистические данные собираются и анализируются специалистами медицинских учреждений и структурами Здравоохранения эндемичных регионов.

Так, в Санкт-Петербурге за период 2002-2007 гг. из 42289 человек, обратившихся за медицинской помощью по поводу присасывания клещей, в профилактических целях специфический иммуноглобулин был введен 16706 пациентам, курсовую дозу Йодантипирина получили 25583 человек. Из этого числа в последующем КЭ заболели 46 человек (~ 1,09 %), причем в обеих группах примерно с одинаковой частотой: 17 (~ 1,02 %) среди лиц, которым был введен иммуноглобулин, и 29 (~ 1,13 %) среди получавших йодантипирин. Отсутствие статистически значимых различий в выборках при анализе этих материалов позволяет сделать вывод о примерно равной защитной эффективности этих средств.

О протективном действии Йодантипирина свидетельствуют также результаты использования этого лекарственного средства в других регионах страны. Например, в Иркутской области в течение 2001-2007 гг. в целях профилактики КЭ у 18813 лиц, подвергшихся нападению клещей, иммуноглобулин был введен 12421, из которых в последующем заболели 63 человека (5,07 %), а химиопрофилактику Йодантипирином получили 6392, из них заболели 9 человек (1,41 %). То есть, профилактика КЭ оказывалась неэффективной в случае применения Йодантипирина в 3,5 раза реже, чем при введении иммуноглобулина.

Количество заболевших КЭ среди тех, кто не обращался за профилактической помощью с 1995 по 2006 годы в Иркутске, составило 977 человек.

По данным, полученным на территории города Санкт-Петербург за период 2002-2007 годов, противоклещевой иммуноглобулин получили 16706 человек, обратившихся за помощью после присасывания клеща. 17 человек (0,10 %) из 16706 заболели КЭ. За тот же период Йодантипирин в це-

лях профилактики получили 25583 человека, из которых 29 человек (0,11 %) заболели КЭ.

Только за 2007 год на территории Вологодской области химиопрофилактику Йодантипирином получили 9697 человек, из них КЭ заболели только 5 человек (0,05 %). Группа лиц, получивших специфический иммуноглобулин, составила 3458 человек, из них 1 человек (0,02 %) заболел КЭ.

Необходимо отметить, что у лиц, использовавших Йодантипирин после укуса клеща, подчас не было никакой возможности, по тем или иным причинам, использовать специфический иммуноглобулин человека против КЭ, а также не была вовремя проведена вакцинация, обеспечивающая защиту против вируса КЭ. Таким образом, Йодантипирин был для этих людей единственным выбором и абсолютной необходимостью. При сборе и анализе сопутствующих данных о вирусофорности собранных клещей и результатов серодиагностики было обнаружено, что практически далеко не всегда удается исследовать клеща на зараженность вирусом КЭ или позднее провести серологический анализ присутствия вируса КЭ у пациента. Фактически большинство ситуаций, когда Йодантипирин является единственной возможностью защититься от вируса КЭ, связаны с высокой вероятностью заражения КЭ в пандемичных районах, когда решение об экстренных профилактических мерах необходимо принимать немедленно, а пункты серопрофилактики просто недоступны.

Таким образом, накопленные к настоящему времени эпидемиологические и клинические данные показывают эффективность Йодантипирина в качестве средства профилактики КЭ.

Кроме того, клинические исследования свидетельствуют о его эффективности при гриппе и острых респираторных вирусных заболеваниях (ОРВИ), терапии вирусных гепатитов, папилломавирусной инфекции. Благодаря чему показания к применению Йодантипирина могут быть расширены, после чего препарат найдет широкое применение в противовирусной терапии.

КРОТОВА Н.Ю., БАРАНОВ А.А., КУДАШКИНА А.С.,
БАРАНОВА Н.С., ВВЕДЕНСКАЯ Э.В.
Ярославская государственная медицинская академия,
г. Ярославль

ПОРАЖЕНИЕ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ, КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЛАЙМБОРРЕЛИОЗА

44 patients are investigated with isolated atrophic affections of skin and nonspecific erythema. Positive results of IFA are diagnosed in 15 patients (34.1 %) with the diagnose of focal sclerodermia, poliform exudative erythema and chronic migrating erythema. It allows to suppose borrelious ethiology in developing these dermatosis. This group of patients demands further investigation by the immunoblot method, usage of specific therapy against Lyme–disease and further constant observing.

Лаймборрелиоз (ЛБ) – инфекционное трансмиссивное природно-очаговое заболевание, вызываемое спирохетами Borrelia burgdorferi sensu lato и передающееся иксодовыми клещами.

Изучение ЛБ обусловлено неуклонным ростом эпидемических данных, полиорганностью повреждений, недостаточной изученностью звеньев патогенеза, наклонностью к хроническому и рецидивирующему течению. Поражение кожных покровов является одним из основных клинических проявлений на всех стадиях ЛБ. В позднем периоде заболевания дерматологический статус представлен преимущественно атрофическими изменениями кожи и неспецифическими эритемами.

Цель – выявить частоту встречаемости и особенности клинических проявлений хронического ЛБ среди больных с атрофическими поражениями кожи и неспецифическими эритемами различной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 44 человека с изолированными атрофическими поражениями кожи и неспецифическими эритемами. Из них, 36 женщин и 8 мужчин в возрасте от 7 до 78 лет, средний возраст – 59,7 лет. Длительность заболевания составила от 0,6 месяцев до 19 лет, в среднем 3,8 лет. Среди больных регистрировались в основном жители г. Ярославля и Ярославской области. На этих территориях давно зарегистрирована неблагополучная эндемичная обстановка по клещевым инфекциям, что вызвало интерес изучения взаимосвязи с хроническими поражениями кожи. Верификация диагноза ЛБ устанавливалась на основании клинико-эпидемиологических данных и во всех случаях подтверждалась серологическими тестами. В работу не включались пациенты с вовлечением в патологический процесс других органов и систем. Количество специфических иммуноглобулинов класса IgM и IgG определялось иммуноферментным методом (ИФА). Исследование проводилось на кафедре кожных и венерических болезней, в стационаре кожно-венерологического диспансера и иммунологической лаборатории МУЗ МСЧ НЯ НПЗ г. Ярославля в 2007 году.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди кожных проявлений преимущественно наблюдалась очаговая склеродермия (31 пациент). В остальных случаях, хроническая мигрирующая эритема (3 человека), кольцевидная гранулема (4), многоформная экссудативная эритема (3), склероатрофический лихен (2) и у одного больного диагностирована атрофодермия Пазини-Пьерини. Локализация очагов поражения носила распространенный несимметричный характер и выявлялась на коже туловища и конечностей. Факт присасывания клеща в анамнезе отмечался у 22 человек (50 %), у 9-ти из них (20,5 %) впоследствии возникала мигрирующая эритема.

У 15 человек (34,1 %) диагностированы положительные результаты серологических тестов на ЛБ. Количество IgG превышало нормальные значения у 6 пациентов (13,6 %), повышенный уровень IgM наблюдался у 12 человек (27,3 %). Положительные IgM и IgG отмечались у 3 больных (6,8 %).

В остальных серонегативных случаях исключить ЛБ нельзя в связи с тем, что больным неоднократно проводился курс антибиотикотерапии по основному кожному заболеванию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительные результаты ИФА диагностированы у 15 больных (34,1 %), преимущественно с диагнозами очаговая склеродермия, многоформная экссудативная эритема и хроническая мигрирующая эритема. Это позволяет предположить боррелиозную этиологию в развитии выше указанных дерматозов. Данная группа больных требует дальнейшего обследования методом иммуноблота, назначения специфической терапии по поводу болезни Лайма и последующего динамического наблюдения.

КУЗНЕЦОВА Т.И., ФРИЗЕН В.И., КОРЕНБЕРГ Э.И., ВОРОБЬЕВА Н.Н.
Краевая клиническая инфекционная больница,
НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи,
Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера,
г. Пермь

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ВОЗМОЖНОЙ АССОЦИАЦИИ МНС II КЛАССА И НЕЙРОБОРРЕЛИОЗА

The aim of the work is to find out associations of variants of genes MHC class II (DRB1, DQA1, DQB1) and their haplotypes in neuroborreliotic petions in the Perm region. The patients' symptoms of injured nervous system lasted from 2–3 months up to 1–3 years and included development of cranial neuritis, polyneuritis, encephalomyelitis, meningitis. The patients were treated with ethiotropic medicine though signs of injured nervous system remained. 50 % of the group of Russian population manifested allel DQB1*0602–8 and 2/3 of them manifested allel DRB1*02 while being analyzed for polimorfism of HLA–genes (II class). So risk of neuroborreliosis in patients with these genes is much higher.

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) – мультисистемная инфекция, вызываемая спирохетами Borrelia burgdorferi s.l. Большинство первичных изолятов возбудителей ИКБ, выделенных на территории России, относятся к видам B. afzelii и B. garinii (Коренберг, 1997). Неврологические проявления ИКБ включают энцефалопатию, миелопатию и периферическую нейропатию (Pachner, Steere, 1985; Воробьева, 1998; Blanc, 2007). По современным представлениям, механизм повреждения нервной ткани при нейроборрелиозе может включать, помимо прямого цитотоксического действия спирохеты и синтеза ряда цитотоксических медиаторов (CXCL13, хинолоновая кислота, оксид азота, металлопротеиназы), срыв иммунологической толерантности (Vojdani и др., 2007; Rupprecht и др., 2007).

Выявление генотипов, ассоциированных с нейроборрелиозом, играет большую роль в прогнозировании вариантов патогенеза, а, следовательно, течения и исхода заболевания, назначении предиктивной иммунотерапии. В настоящее время ведутся разработки биологических и генных препаратов, блокирующих связывание молекул МНС II класса и аутоантигенов, инактивирующих комплексы HLA-димеров и аутоантигенов, восстанавливающих иммунотолерантность, регулирующих поведение CD4+-Т-лимфоцитов (Whithacre и др., 1996; Khoury и др., 1998; Nepom, 2002). Назначение подобных препаратов невозможно без предварительного генотипирования локусов МНС.

Цель работы – выявить ассоциации вариантов генов МНС класса II (DRB1, DQA1, DQB1) и их гаплотипов у пациентов с нейроборрелиозом в Пермском крае.

В период с 1999 по 2007 гг. под наблюдением Центра клещевых инфекций на базе ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» (ККИБ) г. Перми, находилось 15 человек в возрасте от 24 до 82 лет с ИКБ II-III стадии с поражением нервной системы. Диагноз был поставлен на основании эпидемиологических данных, клинической картины и серологических исследований (выявление антител классов IgM и/или IgG к антигенам боррелий в динамике заболевания методами РНИФ и/или ИФА).

Исследование иммуногенетического статуса проводилось на базе лаборатории клинической иммунологии ККИБ.

Для молекулярного типирования HLA генов локусов DRB1, DQA1, DQB1 использовался метод ПЦР. Детекция амплифицированной ДНК проводилась методом электрофореза в 3 % агарозном геле.

У обследованных пациентов симптомы поражения нервной системы длились от 2-3 месяцев до 1-3 лет и включали развитие невритов черепно-мозговых нервов, полиневритов, энцефаломиелитов, менингитов. Все пациенты на ранних этапах развития инфекционного процесса получали

Таблица

№	DQB1	DQA1	DRB1
1	0602-8	0201	02
2	0602-8	0301	02
3	0602-8	0301	09
4	0602-8	0501	11(05)
5	0602-8	0501	02
6	0602-8	0301	15
7	0201	0201	07
8	0301	0501	12(05)
9	0301	0501	10
10	0302	0301	01
11	0305	0301	01
12	0305	0101	01
13	0201	0201	07
14	0401-0402	0401-0601	11(05)
15	0601	0201	18(03)

этиотропные препараты. Однако, на фоне антибиотикотерапии признаки поражения нервной системы продолжали сохраняться.

При анализе полиморфизма HLA-генов специфичностей II класса в группе больных русской популяции в половине случаев выявлена аллель DQB1*0602-8, в трети – аллель DRB1*02. Таким образом, риск развития нейроборрелиоза у пациентов с этими генами значительно выше. Результаты исследования пациентов приведены в таблице.

Анализ результатов показал присутствие некоторой тенденции к ассоциации гаплотипа DQB1*0602-8/DRB1*02 с поражением нервной системы при ИКБ.

ЛЕОНОВА Г.Н., ПАВЛЕНКО Е.В.
ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН,
г. Владивосток

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИТЕЛ У ЛИЦ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Effectiveness of immune respond investigated in the persons TBE vaccinated with different vaccines («FSME-IMMUN inject», «Encepur®adult», dry extracted vaccine from «IPVE M.P. Chumakov» (Moscow), «Encevir» (Tomsk) and different vaccines. The received data show mostly that the patients vaccinated with west and east strains have rather high indicators of antibody avidity in the both periods of observing. It proves as well that vaccines are interchangeable to produce credible immunoindicators to strains of TBE virus.

Клещевой энцефалит (КЭ) встречается на обширной территории Евразийского материка. В Российской Федерации КЭ регистрируется на 46 административных территориях, в том числе на 18 территориях Сибири и Дальнего Востока. В среднем по Российской Федерации интенсивный показатель заболеваемости КЭ в начале 2000-х гг. составил 4-5 на 100 тыс. населения [1]. По мнению Г.Г. Онищенко с соавт. [2], несмотря на снижение заболеваемости в 2006 г. до 2,44 на 100 тыс. населения, что на 22,7 % ниже уровня 2005 г., эпидемиологическая ситуация по КЭ в Российской Федерации остается напряженной. Авторы [2] обращают внимание на уменьшение числа больных детей и на возрастание количества заболевших КЭ лиц пенсионного возраста. Кроме того, возросло число лиц с остаточными явлениями после перенесенной болезни [1], которые, как правило, протекают на фоне заметного снижения показателей иммунореактивности населения. В этой ситуации для решения проблемы КЭ специфическая вакцинопрофилактика приобретает особую значимость.

Несмотря на то, что нами была показана высокая иммунологическая эффективность вакцин против КЭ, которые широко используются на территории Российской Федерации [3, 4], перед врачами всегда стоит вопрос, насколько эффективно защищено население от этой инфекции после прививок различными вакцинами. Этот же вопрос стоял перед нами в Дальневосточном регионе, где преобладают тяжелые формы КЭ, обусловленные штаммами дальневосточного субтипа этого вируса [5].

Как правило, изучение иммунологической эффективности вакцинных препаратов против КЭ проводят с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), который не дает качественной характеристики специфического иммунного ответа. В последние годы при многих инфекциях стали активно применяться исследования по изучению авидности антител, по которым судят об активности и качестве иммунного ответа при разных инфекциях [6, 7]. До настоящего времени изучение иммунного ответа у вакцинированных против КЭ с учетом авидности антител не проводили.

В этой связи, **целью настоящей работы** явилось сравнительное изучение авидности антител к разным штаммам вируса КЭ у привитых лиц против клещевого энцефалита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение эффективности иммунного ответа проведено у лиц, привитых разными вакцинами против КЭ: «FSME-IMMUN inject» (Австрия), «Энцепур® взрослый» (Германия), сухой концентрированной вакциной производства ГУП «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» (Москва), вакциной «ЭнцеВир» (Томск) и разными вакцинами против КЭ (комбинированная вакцинация).

Для определения антител использовали ИФА (тест-система Векто-ВКЭ-IgG-стрип). Изучение авидности антител в ИФА проводили методом, подробно описанным В.В. Распопиным с соавт. [6].

Определение авидных антител к разным штаммам вируса КЭ проводили также непрямым методом флуоресцирующих антител (НМФА). Использовали три региональных штамма, изолированные от больных людей: штамм Р-73 — из мозга умершего от КЭ с очаговой формой, Р-202 и Р-69 — из крови людей с инаппарантной формой инфекции. Штаммами вируса КЭ заражали перевиваемую клеточную культуру СПЭВ, готовили слайды. Авидность комплекса антиген-антитело выявляли после 3 мин. экспозиции слайдов в 8М растворе мочевины, которая разрушает слабоавидные связи антитела с антигеном. Использовали люминесцирующие сыворотки против глобулинов человека производства НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН.

Напряженность иммунного ответа определяли с помощью статистического показателя средней геометрического титра антител (СГТА).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе в исследование были взяты три штамма вируса КЭ, изолированные от лю-

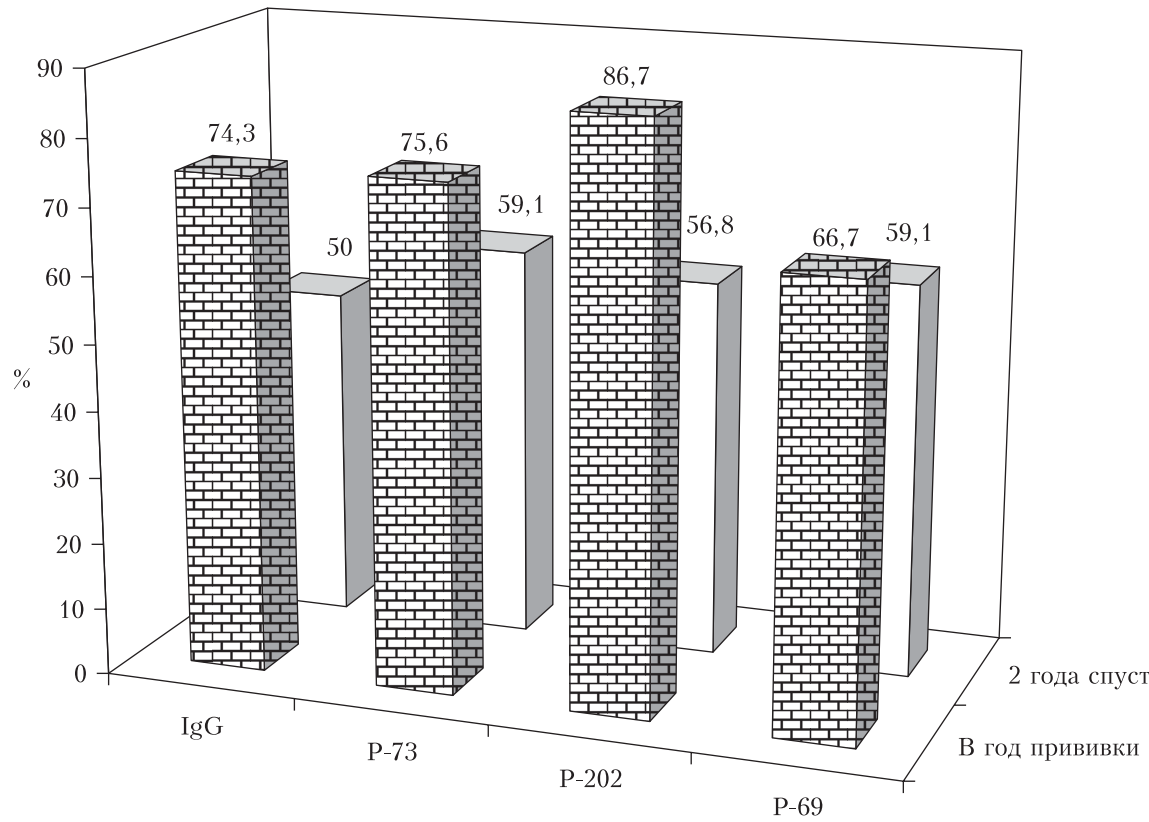
дей с разным клиническим течением инфекции. Эти штаммы, как было показано нами ранее [3, 8], проявляли почти одинаковую вирулентность на экспериментальной модели белых мышей при внутримозговом и подкожном заражении. В то же время, на модели перевиваемой клеточной культуры СПЭВ эти штаммы по цитопатическому эффекту различались (Р-73 достигал 7,5lg, Р-202 – 4,5lg, Р-69 – 6,0lg $ТЦД_{50}$ в 0,1 мл). Кроме того, несмотря на то, что эти штаммы были отнесены к дальневосточному субтипу вируса КЭ, они проявили некоторые различия в биологической и молекулярно-генетической характеристике. Так, штамм Р-73 оказался самым близким к прототипному штамму Софьин, штамм Р-202 – к штамму Crimea, изолированному в Крыму в 1987 г. и штамм Р-69 сформировал самостоятельный субклайд в пределах Oshima-подобных штаммов [8].

Предстояло изучить, как эти штаммы различаются по своей способности образовывать комплементарные связи и достигать оптимального уровня энергии связывания с антителами. Для этого были исследованы 89 сывороток крови лиц, привитых разными вакцинами против КЭ. Из них, 45 проб крови взято в год проведения 3-й прививки и 44 пробы крови – спустя 2 года после курса вакцинации. На рисунке 1 представлены данные по выявлению доли авидных антител в ИФА и НМФА в указанные сроки наблюдения. Показатели авидности (индекс) колебались от 50 % до 97 %. Прежде всего, обращает на себя внимание, что во всех реакциях доля авидных антител снижается в пробах крови в отдаленные сроки наблюдения (спустя 2 года после курса вакцинации). Наиболее выраженное снижение процента авидных антител получено к штамму Р-202 ($P < 0,05$), который, как было указано выше, имел отличия по некоторым биологическим свойствам и по молекулярно-генетической характеристике.

Затем была определена функциональная активность сывороточных антител (СГТА) в пробах крови привитых лиц вакцинами, состоящими из штаммов западных (Найдофрл, К-23) и восточных (Софьин, 205) субтипов вируса КЭ, а также у лиц при комбинации прививок в разных сочетаниях этих вакцин.

На рисунке 2 представлены исходные данные СГТА к штаммам Р-73, Р-202, Р-69 в сыворотках

Рисунок 1
Доля авидных антител в ИФА и НМФА со штаммами Р–73, Р–202, Р–69 вируса клещевого энцефалита у лиц, привитых против клещевого энцефалита



крови лиц, привитых разными вакцинами. А на рисунке 3 показана средняя геометрических титров (СГТ) авидных антител в крови этих лиц. Сроки исследования крови те же (в год проведения 3-й прививки и спустя 2 года). Выявленная на рисунке 1 тенденция снижения доли авидных антител у лиц, привитых разными вакцинами, подтверждается данными СГТА. Обращает на себя внимание, что у лиц, привитых «западными» вакцинами, в первой пробе напряженность авидных антител одинаково высокая (1 : 56) ко всем штаммам вируса КЭ. У лиц, привитых «восточными» вакцинами, выявлена самая высокая авидность к Софьин-подобному штамму Р-73 (1 : 56) и достоверно резко она снижается к штаммам Р-202 и Р-69 (Р = 0,000). Спустя 2 года после прививок у лиц, вакцинированных «западными» вакцинами, авидность антител к Софьин-подобному штамму Р-73 снижается более значительно, от 1 : 84 до 1 : 30 (Р = 0,000), по сравнению со штаммами Р-202 и Р-69 (Р = 0,002; Р = 0,019). У лиц, привитых «восточными» вакцинами, спустя 2 года после прививок произошло незначительное снижение СГТ авидных антител к штамму Р-73 (Р = 0,129) и значительное снижение к другим штаммам (Р = 0,006; Р = 0,009).

Представила интерес группа лиц, привитых комбинированно разными вакцинами, у которых показатели СГТ общих и авидных антител находились в пределах средних величин между показателями «западных и восточных» вакцин, что, вероятно, можно охарактеризовать оптимальным запасом прочности специфического иммунного ответа ко всем трем штаммам вируса КЭ у этих лиц.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, прежде всего, о том, что у вакцинированных разными вакцинами лиц даже в год вакцинации далеко не все сыворотки имели авидные антитела к вирусу КЭ (рис. 1). Кроме того, в отдаленные сроки наблюдения (2 года спустя после курса прививок) происходило снижение не только доли лиц с антителами и общего показателя СГТА, но и СГТ авидных антител ко всем штаммам вируса КЭ. Причем, лица, привитые вакцинами из дальневосточных штаммов, лучше защищены от Софьин-подобного штамма (Р-73). Лица, привитые вакцинами из западных штаммов, в год прививки и спустя 2 года проявляют большее сродство по выработке авидных антител к штаммам Р-202 и Р-69, вызвавшим у людей инаппарантную форму КЭ.

Группа лиц, привитых в разные сроки комбинированно «западными и восточными» вакцинами, имеет достаточно высокие показатели авидности антител, как в первый, так и во второй сроки наблюдения. Эти данные еще раз подтверждают рекомендации М.С. Воробьевой [9] о взаимозаменяемости всех вакцин, комбинации которых дают самые надежные иммунологические показатели ко всем штаммам вируса КЭ.

Рисунок 2

СГТА сывороток (до обработки мочевиной) крови лиц, привитых разными вакцинами

Примечание: 1 - антитела к штамму Р-73, 2 - антитела к штамму Р-202, 3 - антитела к штамму Р-69.

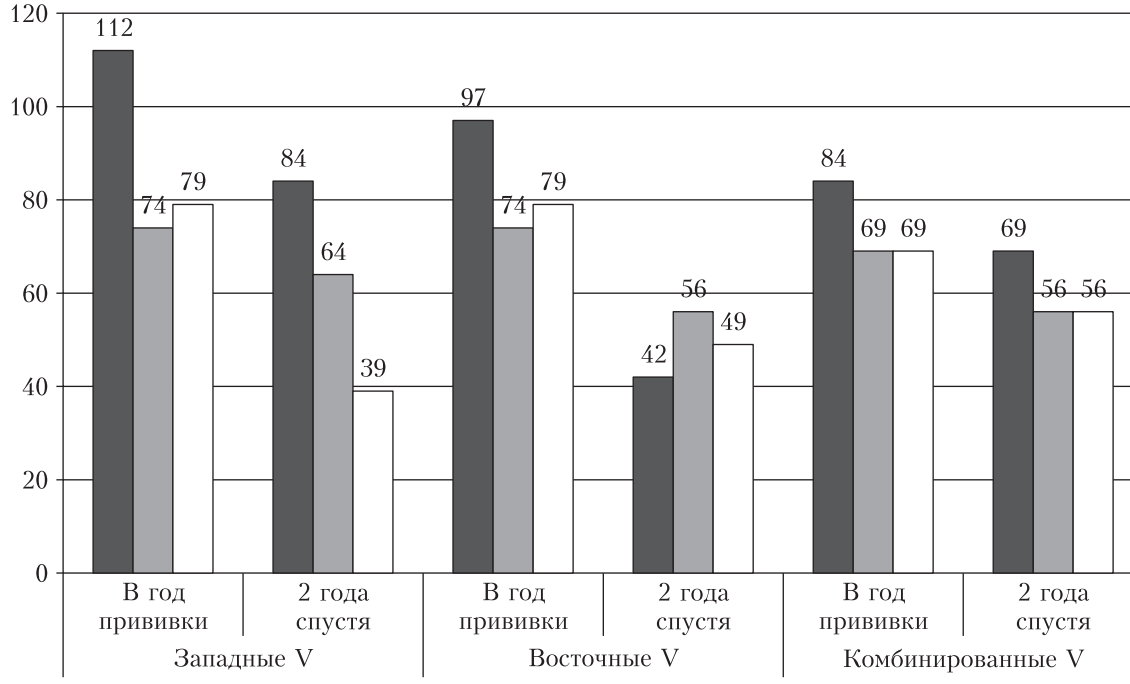
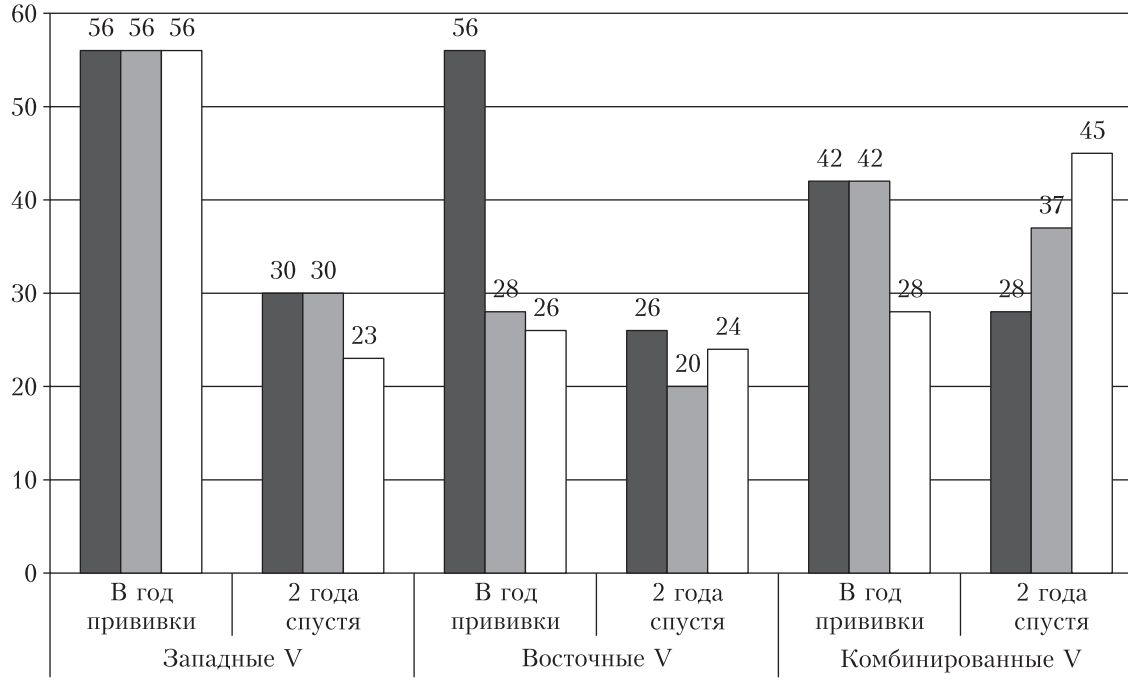


Рисунок 3

СГТА сывороток (после обработки мочевиной) крови лиц, привитых разными вакцинами

Примечание: 1 - антитела к штамму Р-73, 2 - антитела к штамму Р-202, 3 - антитела к штамму Р-69.



ЛИТЕРАТУРА:

1. Онищенко, Г.Г. Заболеваемость клещевым энцефалитом в Российской Федерации /Онищенко Г.Г. //Эпидемиологическая обстановка и стратерия борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе: матер. пробл. комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН. Москва, 9-10 дек. 2003. – С. 5-8.
2. Онищенко, Г.Г. Организация надзора за клещевым вирусным энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации /Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Пакскина Н.Д. //Вопр. вирусол. – 2007. – № 5. – С. 8-10.
3. Леонова, Г.Н. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита /Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Крылова Н.В. – Владивосток, 2006. – 100 с.
4. Павленко, Е.В. Сравнительное изучение иммуногенности вакцин против клещевого энцефалита /Павленко Е.В., Леонова Г.Н., Майстровская О.С. //Дальневост. журн. инфекц. патол. – 2007. – № 11. – С. 57-62.
5. Молекулярное типирование штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных от людей с различной степенью тяжести инфекции на территории юга Дальнего Востока России /Леонова Г.Н., Беликов С.И., Кулакова Н.В. и др. //Журн. молекул. генетики, микроб. и вирусологии. – 2004. – № 2. – С. 32-37.
6. Индекс авидности специфических IgG в диагностике заболеваний, вызванных вирусами Западного Нила и клещевого энцефалита /Распопин В.В., Разумов И.А., Казачинская Е.И. и др. //Клин. лаб. диагностика. – 2007. – № 7. – С. 29-32.
7. Busch Immunoglobulin G Avidity in Differentiation between Early and Late Antibody Responses to West Nile Virus /Janet L. Fox, Stuart L. Hazell, Leslie H. Tobler, Michael P. //Clin. Vacine Immunol. – 2006. – Jan. – P. 33-36.
8. Evaluation of vaccine Encepur® adult for induction of human neutralizing antibodies against resent Far Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis /Leonova G.N., Ternovoi V.A., Pavlenko E.V. et al. //Vaccine. – 2007. – N 25. – P. 895-501.
9. Воробьева, М.С. Вакцина, иммуноглобулин и тест-системы для профилактики и диагностики клещевого энцефалита /Воробьева М.С., Расщепкина М.Н., Ладыженская И.П. //Вопр. вирусол. – 2007. – № 6. – С. 36.

ЛУКАШОВА Л.В., ЛЕПЕХИН А.В., ЖУКОВА Н.Г., БОРТНИКОВА А.М., СТАХЕЕВА М.Н.[1], БАБЫШКИНА Н.Н.[1], ЧЕРДЫНЦЕВА Н.В.[1], ТЯЖЕВА Ю.В.
Сибирский государственный медицинский университет,
[1]ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН»,
г. Томск

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И МОДУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ С ФОНОВЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ОПИСТОРХОЗОМ

В статье представлены данные комплексного анализа клинических и иммунологических параметров у больных микст-инфекцией (МИ) – иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ) с фоновым хроническим описторхозом (ХО). Установлено, что в механизме развития ассоциированного инфекционного процесса имеет значение модуляция адаптивного иммунного ответа, которая обуславливает особенности клинического профиля и исходы боррелиозной патологии (с нередким формированием резидуальных явлений и хронизации).

Ключевые слова: микст-инфекция, иксодовый клещевой боррелиоз, хронический описторхоз.

In the article the data of the comprehensive analysis of clinical and immune parameters at patients with mixed infection (MI) – ixodes tick-borne borreliosis (ITB) with background chronical opisthorchiasis (CO) are presented. It is determined that in the mechanism of the development of associated infectious process the modulation of adaptive immune response plays an important role, the modulation determines the peculiarities of the clinical profile and the results of borreliosis pathology (with not infrequent formation of residual phenomena and chronizations).

Key words: mixed infection, Ixodes thick-borne borreliosis, chronical opisthorchiasis.

В Западно-Сибирском регионе эпидемиологически значимыми природно-очаговыми болезнями являются описторхоз и инфекции, передаваемые клещами, в частности, иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) [1, 2]. Совпадение нозоареалов описторхоза и ИКБ создает предпосылки для распространения описторхозно-боррелиозных микст-заболеваний [3]. Смешанные инфекции относят к одной из наиболее сложных проблем современной инфектологии. В настоящее время не вызывает сомнений положение о том, что смешанный инфекционно-инвазионный процесс — это не простое суммирование признаков, характерных для каждой патологии, а качественно новая нозологическая форма [4, 5, 6]. Известно, что хронический описторхоз (ХО), сопровождаясь иммунопатологическими реакциями, модифицирует клинический профиль различных инфекционных болезней у инвазированных и влияет на их исходы [7, 8].

В настоящей работе представлены данные по исследованию клинических и иммунологических особенностей микст-инфекции (МИ) — острого ИКБ, ассоциированного с ХО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 245 пациентов с острым ИКБ (117 мужчин и 128 женщин) в возрасте от 30 до 55 лет (клиника инфекционных болезней ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, 1998-2005 гг.).

Диагноз ИКБ устанавливали на основании клинико-эпидемиологических данных и верифицировали результатами специфического обследования — наличие антител (АТ) в непрямой реакции иммунофлюоресценции (нРИФ) с боррелиозными антигенами (АГ) в титре 1 : 40 и выше, специфических IgM и IgG в твердофазном иммуноферментном анализе (ИФА) крови в разведении 1 : 200 и выше, ДНК боррелий в полимеразной цепной реакции (ПЦР). Диагноз возможного сопутствующего клещевого энцефалита исключали отрицательными результатами твердофазного ИФА крови с определением АГ вируса и специфических IgM и IgG, а также ПЦР с идентификацией РНК вируса в крови.

Диагноз фонового ХО у пациентов с МИ (основная группа, n = 153) верифицировали данными микроскопии кала (химико-седиментационный метод) и/или дуоденального содержимого. Критерии отбора больных в группу сравнения (с изолированным вариантом течения острого ИКБ, n = 92) — отсутствие данных эпидемиологического анамнеза и отрицательные результаты специфических методов исследования в отношении описторхоза. Оппозитные группы были сопоставимы по полу,

возрастному составу, особенностям нозологического диагноза и эпидемиологическим признакам, что позволило провести корректное планируемое исследование в соответствии с принципами клинической эпидемиологии [9].

Для анализа показателей иммунного статуса использовали гепаринизированную венозную кровь. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови по CD-маркерам (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+) проводили методом иммунофлюоресценции с использованием моноклональных АТ [10]. Количественное определение основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) производили методом радиальной иммунодиффузии в геле [11]. Для исследования содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) применяли полиэтиленгликолевый метод [12]. Определение цитокинов в супернатантах мононуклеарных клеток периферической крови (IFNγ и IL-4) проводили с использованием твердофазного ИФА в соответствии с инструкциями, предлагаемыми производителем тест-систем (тест-системы «ProCon Ifgamma» и «ProCon IL-4»). Учет результатов ИФА производили с помощью полуавтоматического фотометра для стрипов EL301E при длине волны 450 нм; концентрацию цитокинов вычисляли по калибровочной кривой.

Для суждения о нормальных параметрах изучаемых показателей обследовано 30 практически здоровых доноров крови (контрольная группа), представленных лицами обоего пола в возрасте от 20 до 40 лет, без анамнестических и клинических проявлений ИКБ и ХО, клинически значимых сопутствующих заболеваний и с отрицательными результатами специфических исследований в отношении боррелиозной патологии и описторхозной инвазии.

Динамическое клиническое наблюдение больных — в течение 6 месяцев.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ «Statistica 7.0». Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, коэффициентов асимметрии и эксцесса. Оценку различий между выборками проводили с использованием t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении переменных), U-критериев Вилкоксона и Манна-Уитни (в случае отсутствия согласия данных с нормальным распределением). Таблицы содержат информацию в виде средних арифметических величин (M) и стандартных ошибок средних (m). Для определения взаимосвязи между отдельными качественными и количественными показателями использовали однофакторный дисперсионный анализ с методом линейных контрастов по Шеффе и LSD тестом. Результаты представлены как среднее арифметическое ($\bar{X}$) и величина стандартного отклонения (SD). Для выявления зависимостей между изучаемыми параметрами проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре нозологического диагноза острого ИКБ и МИ констатировали преобладание удельного веса безэритемной формы (71,7 ± 4,7 % и 77,1 ± 3,4 %, соответственно) и средней степени тяжести (60,9 ± 5,1 % и 62,1 ± 3,9 %). В клиническом течении острого ИКБ регистрировали синдромы общей инфекционной интоксикации, инфекционно-воспалительных изменений кожи, слизистых оболочек и лимфатических узлов и органной патологии.

Результаты сравнительного анализа позволили выделить следующие особенности клинического профиля ассоциированной инфекции.

У больных с острым ИКБ на фоне ХО определены более значимые частота, выраженность и продолжительность синдромокомплекса инфекционной интоксикации, а также ранних неврологических, кардиальных и артрологических проявлений ($p < 0,05$) (табл. 1 и 2). Фоновая описторхозная инвазия способствовала модификации патогномоничного маркера ИКБ — эритемы в области присасывания клеща; регистрировали ее более позднее появление (3,9 ± 0,5 дней против 2,1 ± 0,3 дней при моноинфекции; $p < 0,05$) и медленный регресс (9,3 ± 0,6 дней против 6,3 ± 1,4 дней; $p < 0,05$), меньшие диаметр (8,6 ± 1 см против 11,3 ± 0,9 см; $p < 0,05$) и процент кольцевидной формы (40 ± 8,3 % против 65,4 ± 9,3 %; $p < 0,05$), а также наличие множественных эритем (только у 5,7 ± 3,9 % пациентов основной группы). Обращала внимание и достаточно высокая частота (17,1 % — при эритемной форме и 22,9 % — при безэритемной форме против 0 % и 10,6 ± 3,8 % при соответствующих формах моно-боррелиоза; $p < 0,05$) клинических и биохимических (повышение уровня индикаторных ферментов цитолиза и показателя тимоловой пробы) признаков поражения гепатобилиарной системы.

Данные динамического мониторинга свидетельствовали о том, что в группе лиц с микст-боррелиозом имел место медленный регресс клинической симптоматики на фоне стандартной базисной терапии основной патологии в различные периоды диспансерного наблюдения.

Спустя 6 месяцев после острого периода у 92 пациентов с ИКБ и 100 — с ИКБ на фоне ХО (не получавших антигельминтную терапию описторхоза бильтрицидом) оценивали исходы боррелиозной патологии. Хроническое течение инфек-

Таблица 1
Частота клинических проявлений у больных острым ИКБ и МИ (%)

Клинические проявления	ИКБ		ИКБ + ХО	
	Эритемная форма	Безэритемная форма	Эритемная форма	Безэритемная форма
	n = 26	n = 66	n = 35	n = 118
Гипертермия	11,5 ± 6,3	36,4 ± 5,9	31,4 ± 7,8*	41,5 ± 4,5
Озноб	7,7 ± 5,2	15,2 ± 4,4	25,7 ± 7,4*	44,1 ± 4,6*
Слабость	42,3 ± 9,7	66,7 ± 5,8	68,6 ± 7,8*	93,2 ± 2,3*
Катаральные явления	53,8 ± 4,8	51,5 ± 6,2	51,4 ± 8,4	70,3 ± 4,2*
Общий гипергидроз	15,4 ± 7,1	57,6 ± 6,1	37,1 ± 8,2*	73,7 ± 4,1*
Генерализованная лимфаденопатия	7,7 ± 5,2	3 ± 2,1	25,7 ± 7,4*	12,7 ± 3,1*
Регионарный лимфаденит	69,2 ± 9,1	45,5 ± 6,1	42,9 ± 8,4*	29,7 ± 4,2*
Головная боль	42,3 ± 9,7	96,7 ± 7,7	68,6 ± 7,8*	99,2 ± 0,8
Головокружение	30,8 ± 9,1	30,3 ± 5,7	37,1 ± 8,2	46,6 ± 4,6*
Тошнота	11,5 ± 5,3	16,7 ± 4,6	25,7 ± 7,4	29,7 ± 4,2*
Боли в глазных яблоках	23,1 ± 8,3	45,5 ± 6,1	25,7 ± 7,4	62,7 ± 4,5*
Светобоязнь	7,7 ± 5,2	15,2 ± 4,4	25,7 ± 7,4*	27,1 ± 4,1*
Менингеальные симптомы	0	6,1 ± 2,9	11,4 ± 5,4*	12,7 ± 3,1
Расстройства сна	7,7 ± 5,2	51,5 ± 6,2	25,7 ± 7,4*	66,9 ± 4,3*
Эмоциональная лабильность	11,5 ± 6,3	31,8 ± 5,7	31,4 ± 7,8*	50 ± 4,6*
Нарушение концентрации внимания и памяти	7,7 ± 5,2	12,1 ± 4,0	25,7 ± 7,4*	19,5 ± 3,6
Анизорефлексия	15,4 ± 7,1	15,2 ± 4,4	37,1 ± 8,2*	46,6 ± 4,6*
Патологические рефлексы	0	6,1 ± 2,9	11,4 ± 5,4*	29,7 ± 4,2*
Мозжечковые расстройства	23,1 ± 8,3	36,4 ± 5,9	37,1 ± 8,2	40,7 ± 4,5
Периферические нейропатии	15,4 ± 7,1	34,8 ± 5,9	37,1 ± 8,2*	50 ± 4,6*
Признаки поражения n. facialis	11,5 ± 6,3	30,3 ± 5,7	31,4 ± 7,8*	50 ± 4,6*
Признаки поражения n. trigeminus	19,2 ± 7,7	19,7 ± 4,9	28,6 ± 7,6	33,1 ± 4,3*
Вегетативные дисфункции	7,7 ± 5,2	12,1 ± 4,0	25,7 ± 7,4*	46,6 ± 4,6*
Артралгический синдром	30,8 ± 9,1	54,5 ± 6,1	57,1 ± 8,4*	82,2 ± 3,5*
Артритический синдром	0	0	0	6,8 ± 2,3*
Миалгии, оссалгии	11,5 ± 6,3	40,9 ± 6,1	31,4 ± 7,8*	66,9 ± 4,3*
Кардиалгии	7,7 ± 5,2	24,2 ± 5,3	25,7 ± 7,4*	46,6 ± 4,6**
Сердцебиение	0	9,1 ± 3,5	11,4 ± 5,4*	19,5 ± 3,6*
Приглушение тонов сердца	30,8 ± 9,1	30,3 ± 5,7	57,1 ± 8,4*	66,9 ± 4,3*
Признаки поражения гепатобилиарной системы	0	10,6 ± 3,8	17,1 ± 6,4*	22,9 ± 3,9*

Примечание: * достоверность различия показателей у больных
острым ИКБ и МИ (аналогичными клиническими формами) ($p < 0,05$).

ционного процесса регистрировали с учетом клинического критерия (сохранение или появление новых симптомов органной патологии) при наличии ДНК боррелий в ПЦР и отсутствии динамики или нарастании титров специфических АТ в серологических реакциях. Клинические симптомы заболевания в отсутствие специфических генных и серологических маркеров расценивали как резидуальные явления. Результаты сравнительного анализа структуры исходов боррелиозной инфекции в оппозитных группах представлены в таблице 3. Практически у всех пациентов с моно-боррелиозом (вне зависимости от клинической формы) констатировали полное выздоровление. При МИ наблюдали достаточно значимый процент резидуальных явлений и хронизации инфекционного процесса (особенно при безэритемной форме).

Выявленные клинические особенности у больных острым ИКБ с фоновой описторхозной инвазией обусловили целесообразность исследования иммунологических аспектов ассоциированного инфекционного процесса.

При изучении субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у пациентов с эритемной формой микст-боррелиоза относительные и абсолютные величины лимфоцитов, имеющих CD3- и CD4-дифференцировочные АГ, соответствовали контрольным и превышали значения данных параметров у обследованных оппозитной группы (табл. 4). У больных с безэритемной формой

Таблица 2
Средняя продолжительность основных клинических проявлений у больных острым ИКБ и МИ (сутки)

Клинические проявления	ИКБ		ИКБ + ХО	
	Эритемная форма	Безэритемная форма	Эритемная форма	Безэритемная форма
	n = 26	n = 66	n' = 21	n' = 79
Гипертермия	5,6 ±0,8	10,6 ± 2,2	8,3 ± 0,9*	15,3 ± 0,3*
Озноб	6 ±0,5	10,2 ± 1,9	8,9 ± 1,7	12,6 ± 0,7*
Слабость	8,6 ± 4,1	19 ± 3,1	15,6 ± 1,2	25,9 ± 0,6*
Общий гипергидроз	6,7 ± 3,1	15,8 ± 3,0	12,9 ± 0,4*	20 ± 0,4
Головная боль	9,6 ± 2,3	17,1 ± 2,5	14,6 ± 0,4*	25,4 ± 0,9*
Головокружение	6,3 ± 2,3	13,2 ± 2,5	7,4 ± 1,3	15,6 ± 0,7
Тошнота	1 ± 1	3 ± 1,5	2,4 ± 0,7	3,9 ± 0,6
Боли в глазных яблоках	5,8 ± 2,1	11 ± 1,4	10,5 ± 0,6*	17,2 ± 1,1*
Светобоязнь	4,5 ± 0,3	6,1 ± 1,9	6,7 ± 0,9*	9,9 ± 0,3*
Менингеальные симптомы	-	1,5 ± 0,4	3,8 ± 0,5*	4,5 ± 0,5*
Расстройства сна	8 ± 0,5	10,4 ± 1,1	9,7 ± 1,2	19,9 ± 0,6*
Эмоциональная лабильность	5,1 ± 1,5	9,3 ± 1,5	8,7 ± 0,6*	14,6 ± 0,7*
Рефлекторные расстройства	4,9 ± 2,1	8,5 ± 2,9	5,9 ± 1,7	10,1 ± 0,7
Мозжечковые расстройства	2,4 ± 0,7	4,1 ± 0,5	4,9 ± 0,7*	5,7 ± 0,9
Периферические нейропатии	2 ± 1,9	6,1 ± 1,7	6,9 ± 0,9*	11 ± 0,7*
Краниальные нейропатии	2,9 ± 2,1	4 ± 0,8	7,1 ± 0,3*	9,1 ± 0,3*
Вегетативные дисфункции	4,5 ± 0,3	4,7 ± 3,0	6,7 ± 0,7*	11,6 ± 0,7*
Артрологические проявления	8,5 ± 2,1	14,1 ± 1,5	15,8 ± 1,0*	19,6 ± 0,8*
Кардиальные симптомы	8 ± 0,5	11,9 ± 1,8	11,3 ± 1,1*	16,8 ± 0,6*

Примечания: n' - иное количество наблюдений в группе больных с МИ в отношении средней продолжительности клинических проявлений (21/79 - эритемная/безэритемная формы; учитывались пациенты, которым не проводилась антигельминтная терапия фонового ХО); * - достоверность различия показателей у больных острым ИКБ и МИ (аналогичными клиническими формами) ($p < 0,05$).

Таблица 3
Структура исходов инфекционного процесса у больных острым ИКБ и МИ (%)

Исходы	ИКБ		ИКБ + ХО	
	Эритемная форма	Безэритемная форма	Эритемная форма	Безэритемная форма
	n = 26	n = 66	n = 21	n = 79
Полное выздоровление	100	94 ± 2,9	62 ± 10,6*	36,7 ± 5,4*
Резидуальные явления	0	3 ± 2,1	19 ± 8,6*	40,5 ± 5,5*
Хроническое течение	0	3 ± 2,1	19 ± 8,6*	22,8 ± 4,7*

Примечания: в таблице приведены данные в отношении больных с МИ, которым не проводилась антигельминтная терапия ХО; * - достоверность различия показателей у больных острым ИКБ и МИ (аналогичными клиническими формами) ($p < 0,05$)

острого ИКБ на фоне ХО наблюдали снижение количества клеток с фенотипом CD3+ и CD4+ (менее выраженное в сравнении с таковым у лиц с безэритемной формой моно-патологии). Кроме того, у лиц с МИ (вне зависимости от клинической формы) имело место увеличение содержания CD8+-, CD16+- и CD22+-лимфоцитов (с большей значимостью показателей у лиц с безэритемной формой микст-боррелиоза относительно аналогичных параметров оппозитной группы). При изучении состояния гуморальных факторов иммунитета у пациентов с ИКБ с фоновым ХО (вне зависимости от клинической формы) регистрировали повышенный уровень ЦИК по сравнению с данным показателем у здоровых доноров и больных с моно-патологией.

Результаты анализа выраженности специфического антителообразования (по данным нРИФ с боррелиозным поливалентным конъюгатом) свидетельствовали об отсутствии статистически значимых межгрупповых различий инициального среднего геометрического обратного титра противобор-

Таблица 4
Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных острым ИКБ и МИ ($\bar{X}$; SD)

Показатели	Здоровые	ИКБ		ИКБ + ХО	
		Эритемная форма	Безэритемная форма	Эритемная форма	Безэритемная форма
	n = 30	n = 12	n = 28	n = 23	n = 56
CD3+, %	55,67; 10,28	37,83; 1,11^	37,79; 16,03^	59,57; 7,86*	51,21; 10,64^*
CD3+, Г/л	1,171; 0,343	0,609; 0,156^	0,893; 0,459^	1,300; 0,477*	0,961; 0,292^
CD4+, %	38,53; 9,99	15,00; 1,59^	25,36; 8,82^	41,39; 9,99*	29,25; 10,07^*
CD4+, Г/л	0,809; 0,289	0,243; 0,064^	0,599; 0,251^	0,899; 0,379*	0,565; 0,267^
CD8+, %	24,33; 8,58	23,83; 1,40	19,21; 7,22^	29,83; 15,01^	30,00; 10,15^*
CD8+, Г/л	0,504; 0,204	0,393; 0,095	0,453; 0,199	0,673; 0,530^*	0,557; 0,218
CD16+, %	14,77; 3,80	30,17; 1,11^	15,50; 8,81^	25,74; 16,93^	24,45; 13,44^*
CD16+, Г/л	0,308; 0,102	0,493; 0,116^	0,377; 0,234^	0,595; 0,637^	0,479; 0,338^
CD22+, %	14,77; 3,59	43,17; 1,11^	21,57; 12,01^	31,22; 20,50^*	34,16; 15,36^*
CD22+, Г/л	0,312; 0,090	0,709; 0,175^	0,508; 0,300^	0,689; 0,611^	0,657; 0,362^
IgM, г/л	1,67; 0,67	1,56; 0,04	1,47; 0,60	1,61; 0,52	1,55; 0,52
IgG, г/л	12,20; 2,55	13,37; 0,13	14,71; 4,21	12,26; 2,86	13,29; 4,93
IgA, г/л	2,10; 0,74	1,89; 0,23	3,31; 1,71^	2,59; 0,67	2,63; 1,19^*
ЦИК, усл.ед.	61,13; 19,67	57,83; 8,26	83,07; 31,36^	108,91; 47,59^*	131,32; 66,43^*

Примечания: ^ - достоверность различия показателей у больных и здоровых ($p < 0,05$); * - достоверность различия показателей у больных острым ИКБ и МИ (аналогичными клиническими формами) ($p < 0,05$).

релиозных АТ у лиц с острым ИКБ и МИ. Однако было установлено более позднее развитие специфического гуморального иммунного ответа при ассоциированной патологии. Специфические АТ на 10-15 сутки заболевания выявляли у 33,3 % пациентов с эритемной формой ИКБ на фоне ХО (против 73,3 % при моно-инфекции; $p < 0,05$) и у 42,1 % – с безэритемной формой (против 83,3 % при изолированном ИКБ; $p < 0,05$).

Завершающим этапом иммунологического исследования было изучение направленности развития иммунного ответа у больных с моно- и микст-патологией по активности Т-хелперов 1 и 2 типов и балансу продуцируемых ими цитокинов.

В подгруппе пациентов с эритемной формой острого ИКБ регистрировали достоверное повышение содержания иммуноцитокинов с про- (IFNγ) и противовоспалительными (IL-4) свойствами относительно аналогичных параметров группы здоровых доноров (табл. 5). У больных с безэритемной формой моно-патологии статистически значимых различий количества иммуноцитокинов относительно контроля не установлено, однако при этом активацию синтеза IL-4 определяли у 64,3 %, а IFNγ – только у 28,6 % обследованных ($p < 0,05$). У 70 % пациентов с эритемной формой ассоциированного боррелиоза наблюдали увеличение уровня базальной секреции IFNγ (его среднее значение было достоверно выше, чем у здоровых доноров, но ниже, чем в оппозитной группе); гиперпродукцию IL-4 выявляли у 80 % обследованных, среднее содержание данного маркера также было выше контрольного. В подгруппе лиц с безэритемной формой микст-боррелиоза базальный уровень IFNγ соответствовал контрольному, а средняя величина IL-4 превышала аналогичный параметр группы здоровых.

Результаты анализа цитокинового баланса свидетельствовали о смешанном Th1/Th2-типе иммунного ответа у лиц с эритемной формой острого ИКБ, который считается наиболее эффективным в раннем периоде заболевания [13]. У пациентов с безэритемной формой моно-патологии отмечали тенденцию к преобладанию Th2-типа иммунного ответа. При эритемной форме острого ИКБ на фоне ХО регистрировали смешанный Th1/Th2-тип иммунного ответа с гиперпродукцией провоспалительного цитокина IFNγ и противовоспалительного цитокина IL-4, повышенным количеством CD8+- и CD16+-лимфоцитов при нормальном содержании клеток с фенотипом CD3+ и CD4+, наличии CD22+-лимфоцитоза и увеличенного уровня ЦИК, с положительной корреляционной связью между продукцией IL-4 и уровнем ЦИК ($r = 0,82$; $p < 0,05$). При безэритемной форме микст-боррелиоза имело место четкое доминирование Th2-типа иммунного ответа с гиперпродукцией противовоспалительного цитокина IL-4, повышенным содержанием CD22+-лимфоцитов и ЦИК при дефиците CD3+- и CD4+-лимфоцитарных субпопуляций; при этом установлены положительные корреляционные связи между продукцией IL-4 и количеством CD22+-лимфоцитов ($r = 0,76$; $p < 0,05$), уровнем ЦИК ($r = 0,82$; $p < 0,05$).

Таблица 5
Содержание иммуноцитокинов с про- и противовоспалительными свойствами в супернатантах у больных острым ИКБ и МИ (пкг/мл)

Категории обследованных	IFNγ		IL-4	
	$\bar{X}$; SD	Median (min-max)	$\bar{X}$; SD	Median (min-max)
Здоровые (n = 10)	2,00; 6,33	0 (0-20)	0,21; 0,66	0 (0-2,1)
Больные о. ИКБ (эритемная форма) (n = 10)	766,50; 732,57^	732,5 (0-1600)	11,32; 15,59^	3,05 (0-44,3)
Больные о. ИКБ (безэритемная форма) (n = 14)	159,00; 345,70	0 (0-1100)	9,39; 9,52	8,75 (0-25,0)
Больные о. ИКБ на фоне ХО (эритемная форма) (n = 10)	397,80; 417,65^*	265 (0-1100)	11,23; 9,24^	10,8 (0-23,6)
Больные о. ИКБ на фоне ХО (безэритемная форма) (n = 11)	199,19; 311,38	43 (0-950)	10,84; 21,33^	0 (0-67,7)

Примечания: median - значение медианы выборки; min-max - диапазон значений выборки;
^ - достоверность различия показателей у больных и здоровых ($p < 0,05$); * - достоверность различия показателей у больных острым ИКБ и МИ (аналогичными клиническими формами) ($p < 0,05$).

У пациентов с МИ в превалировании гуморального типа иммунного ответа, вероятно, имеют значение АГ описторхисов, несущие эпитопы, которые стимулируют активность Th2 популяции [14, 15]. Известно, что иммунный ответ Th2-типа приводит к развитию недостаточности в Th1-зависимом звене, которую считают одним из факторов хронизации боррелиозной инфекции. Неполноценность Th1 ответа (с невыраженной продукцией IFNγ) обуславливает недостаточную активацию макрофагов и незавершенность фагоцитоза с формированием внутриклеточной персистенции боррелий [13]. Доказано, что Th2-зависимые цитокины, в частности IL-4, стимулируют дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие IgG и IgE, а также пролиферацию и дифференцировку эозинофилов и тучных клеток, являющихся медиаторами аллергических процессов [16, 17]. Существуют данные, что доминирование гуморального иммунного ответа характеризует более выраженные клинические проявления (общеинфекционный синдром, органная патология) боррелиозной инфекции [18]. Это положение согласуется с результатами нашего исследования.

Следует отметить отсутствие позитивной динамики в отношении практически всех показателей иммунологического профиля у пациентов с острым ИКБ на фоне ХО (особенно с безэритемной формой) на позднем этапе диспансерного обследования, а также медленную сероконверсию специфических IgM > IgG (по данным ИФА крови), что соответствует и более неблагоприятным исходам ассоциированного инфекционного процесса. Сохранившиеся иммунные дисфункции при МИ, вероятно, связаны с менее эффективной элиминацией боррелий в условиях длительной антигенной нагрузки и вторичной иммунологической недостаточности, обусловленными описторхисами. Данные факты свидетельствуют о необходимости продолжительного наблюдения за реконвалесцентами, перенесшими боррелиозную инфекцию с сопутствующим описторхозом, с возможностью проведения корригирующих лечебных мероприятий, так как от соотношения различных факторов иммунного ответа во многом зависят отдаленные исходы заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в механизме развития ассоциированного инфекционного процесса – острого ИКБ с фоновым ХО – имеет значение модуляция адаптивного иммунного ответа, которая обуславливает особенности клинического профиля и исходы боррелиозной патологии (с нередким формированием резидуальных явлений и хронизации). В клинической диагностике МИ следует учитывать выраженность синдрома общей инфекционной интоксикации, модификацию патогномоничного маркера боррелиоза – эритемы в области присасывания клеща (ее позднее появление, небольшой диаметр, меньший процент кольцевидной формы, вероятность множественных эритем), частое развитие ранних неврологических, кардиальных и артрологических проявлений, патологии гепатобилиарной системы, а также позднее формирование специфического гуморального иммунного ответа. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности разработки программы комплексной фармакотерапии ИКБ, ассоциированного с ХО, с включением антигельминтного препарата и лекарственных средств патогенетической направленности, в частности, корректоров иммунологических дисфункций.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Коренберг, Э.И. Иксодовые клещевые боррелиозы – новая группа заболеваний человека /Э.И. Коренберг, В.Н. Крючечников //Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 1996. – № 4. – С. 104-107.
2. Оберт, А.С. Иксодовые клещевые боррелиозы: нозогеографические и медико-экологические аспекты /А.С. Оберт, В.Н. Дроздов, С.А. Рудакова. – Новосибирск: Наука, 2001. – 110 с.
3. Степанова, Т.Ф. Описторхоз: новый взгляд на инвазионную болезнь, основы клинической реабилитации, методологию крупномасштабных оздоровительных работ /Т.Ф. Степанова. – Тюмень: Изд-во ТГУ, 2002. – 196 с.
4. Бухарин, О.В. Механизмы персистенции бактериальных патогенов /О.В. Бухарин //Вестн. РАМН. – 2000. – № 2. – С. 43-49.
5. Миллер, Г.Г. Микстинфектология. Основные понятия, направления исследований, клиническое и общебиологическое значение /Г.Г. Миллер //Клин. лаб. диагн. – 2002. – № 6. – С. 25-32.
6. Ушаков, А.В. Сочетанность природных очагов зоонозов: современное состояние проблемы (обзор литературы) /АВ. Ушаков //Мед. паразитол. – 2004. – № 3. – С. 43-47.
7. Особенности течения инфекционных болезней на фоне описторхоза /В.Н. Дроздов, Л.Д. Сафонов, В.В. Горчаков и др. //Научн. вестн. Тюменской мед. академии. – 1999. – № 3-4. – С. 37.
8. Особенности клинического течения инфекционных заболеваний на фоне хронического описторхоза /А.В. Лепехин, Н.С. Бужак, Л.Н. Одинцова и др. //Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии: матер. 1-й Междунар. юбил. Конф., посвященной 110-летию со дня открытия профессором К.Н. Виноградовым сибирской двуустки у человека. – Томск, 2001. – С. 48.
9. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины /Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
10. Определение субпопуляций лимфоцитов с использованием моноклональных антител методом иммунофлюоресценции: метод. реком. /Е.А. Афримзон, Н.В. Чердынцева, И.А. Дизер, Е.М. Волкова. – Томск, 1996. – 12 с.
11. Mancini, C. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion /C. Mancini, A.O. Carbonara, I.F. Heremans //Immunochem. – 1965. – Vol. 2. – P. 235-254.
12. Ветлугина, Т.П. Методика определения иммунных комплексов в сыворотке крови больных шизофренией: метод. реком. – Томск, 1986. – 9 с.
13. Ранний цитокиновый и иммунный ответ при иксодовом клещевом боррелиозе у детей /Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Ю.П. Васильева и др. //Мед. иммунол. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 459-466.
14. Озерецковская, Н.Н. Органная патология в хронической стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии Е, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ /Н.Н. Озерецковская //Мед. паразитол. и паразит. болезни. – 2000. – № 4. – С. 9-14.
15. Decreased atopy in children infected with Schistosome haematobium: a role for parasite-induced interleukin-10 /A.H.J. Biggelaar, R. Ree, L.C. Rodrigues et al. //Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 1723-1727.
16. Кашкин, К.П. Стратегия иммуно-лабораторных исследований в клинике инфекционных болезней (лекция) /К.П. Кашкин, В.А. Бехало //Клин. лаб. диагн. – 2004. – № 3. – С. 23-34.
17. Modulation of cytokine release in ex vivo-stimulated blood from form borreliosis patients /I. Diterich, L. Harter, D. Hassler et al. //Infect. Immun. – 2001. – Vol. 69, N 2. – P. 687-694.
18. Симакова, А.И. К вопросу о взаимосвязях продукции иммуноглобулина Е и цитокинового профиля у больных иксодовым клещевым боррелиозом /А.И. Симакова, Е.В. Маркелова //Мед/ иммунол. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 411-416.

ЛУКАШОВА Л.В., БОРТНИКОВА А.М., ЖУКОВА Н.Г.,
ЛЕПЕХИН А.В., КОЩЕВЕЦ Е.С., КАРПОВА М.Р.,
ОДИНЦОВА Л.Н., ТЯЖЕВА Ю.В., ЧЕРНЫШОВА Н.П.
Сибирский государственный медицинский университет,
г. Томск

СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРООКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ С ФОНОВЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ОПИСТОРХОЗОМ

The prooxidantia status of patients with acute borreliosis in conditions of opistorchiasis was investigated. Actual enlarging of MDA concentration when superoxiddismutase being activized is registered.

Известно, что интенсификация свободнорадикального окисления (СРО) биологических мембран является одним из молекулярных механизмов развития токсикозов, воспаления и иммунных расстройств при инфекционной патологии.

В настоящей работе представлены результаты исследования некоторых показателей СРО и антиоксидантной системы (АОС) крови у больных с ассоциированным инфекционным процессом – острым иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ) с фоновым хроническим описторхозом (ХО).

Обследовано 38 пациентов с микст-инфекцией (МИ): I группа – с эритемной формой (n = 10), II группа – с безэритемной формой (n = 28) боррелиоза, ассоциированного с описторхозом. Контрольную группу составили 30 практически здоровых доноров крови.

Состояние прооксидантной системы оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови в реакции с тиобарбитуровой кислотой (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972), АОС – по активности супероксиддисмутазы (СОД) в гемолизате эритроцитов (Брусов О.Г. и соавт., 1976) и каталазы в сыворотке крови (Королюк М.А. и соавт., 1988). Основанием для выбора материала данного исследования явились установленные ранее факты интегральной роли сыворотки крови и наличия прямой корреляции между изменениями свойств мембран эритроцитов и цитоплазматических мембран клеток внутренних органов при различных заболеваниях (Бондаренко И.Г. и соавт., 1990).

Статистическую обработку данных проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (метод линейных контрастов по Шеффе и LSD тест). Результаты представлены как среднее арифметическое ($\bar{X}$) и величина стандартного отклонения (SD). Уровень значимости p принимался равным 0,05.

При исследовании прооксидантного статуса у больных острым ИКБ с фоновой описторхозной инвазией (вне зависимости от клинической формы) выявлено достоверное увеличение концентрации МДА (I группа – 2,43; 1,04 мкмоль/мл, II группа – 2,20; 0,68 мкмоль/мл против контрольного значения показателя 1,28; 0,47 мкмоль/мл; $p_I < 0,05$, $p_{II} < 0,05$) на фоне активизации СОД (I группа – 2,22; 0,78 УЕ/мг белка, II группа – 2,10; 0,50 УЕ/мг белка против контрольного значения показателя 1,03; 0,12 УЕ/мг белка; $p_I < 0,05$, $p_{II} < 0,05$). Исходная активность каталазы в подгруппе пациентов с эритемной формой боррелиозной микст-патологии (61,70; 27,28 мкКат/л) в 1,6 раз превышала контрольное значение (38,20; 2,78 мкКат/л), а с безэритемной формой (40,1; 18,39 мкКат/л) – не отличалась от величины данного параметра у здоровых доноров.

Усиление свободнорадикальных реакций является триггерным механизмом неспецифических изменений мембран в начальной стадии инфекционного воспаления, обязательным компонентом и первичным медиатором стресс-реакции по Селье (Барабой В.А. и соавт., 1992). Инициаторами интенсификации процессов СРО при ассоциированном инфекционном процессе, вероятно, могут быть антигены, токсины и метаболиты боррелий и описторхисов, индуцирующие активацию эффекторных клеток воспаления и массивную генерацию ими активных форм кислорода, циркулирующие иммунные комплексы и дефицит антиоксидантов на фоне вторичной иммунологической недостаточности, обусловленной длительной антигенной нагрузкой в условиях хронической описторхозной инвазии.

Регуляция процессов СРО в мембранных структурах осуществляется многокомпонентной системой ингибирования избыточного аутоокисления. Последовательность действия двух координированных систем СОД и каталазы эффективно ингибирует образование гидроксильного радикала, наиболее реакционно-способного из форм кислорода. Увеличение активности СОД и каталазы у больных с эритемной формой микст-боррелиоза,

вероятно, соответствует достаточной степени компенсации свободнорадикальных процессов. У лиц с безэритемной формой патологического процесса активизация СОД при инертности каталазной активности отражает функциональный дисбаланс ферментативного звена АОС. Известно, что СОД в последовательности двух координированных систем выступает первой, приводя к образованию перекиси водорода, которую утилизирует каталаза. Повышение активности СОД свидетельствует о включении системы защиты против избыточного накопления продуктов перекисного окисления липидов, а отсутствие активизации каталазы – о недостаточности утилизации пероксида, что может явиться причиной интенсификации процессов СРО с повреждением мембран клеток, их функциональной недостаточностью и формированием клеточного энергетического дисбаланса с закономерным нарушением метаболического гомеостаза организма в целом.

Результаты проведенного исследования, свидетельствующие о разнонаправленной биохимической модификации клеточных свободнорадикальных процессов у больных с эритемной и безэритемной формами острого ИКБ с фоновым ХО, обуславливают целесообразность дифференцированного подхода к включению в программу комплексной фармакотерапии антиоксидантных препаратов.

МАРХИНИНА Е.Н., ЭТЕНКО Д.А., ФИЛИМОНОВА А.С., СМИРНОВ В.Д.
Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово

ИЗМЕНЕНИЯ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ МЕНИНГЕАЛЬНОЙ ФОРМЕ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА

Последние годы иксодовый клещевой боррелиоз приобретает все большую актуальность в России. По уровню заболеваемости и тяжести клинического течения данное заболевание представляет собой одну из актуальных проблем. Особый интерес представляет диагностика менингеальной формы иксодового клещевого боррелиоза в связи со стертостью клинических проявлений. В представленной статье проведен анализ основных клинических проявлений менингеальной формы иксодового клещевого боррелиоза. Также описаны наиболее характерные изменения спинномозговой жидкости при данном виде патологии.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, изменения спинномозговой жидкости.

In the presented paper the analyses of clinical manifestations of the meningeal form of borreliosis is shown. The most common changes of spinal fluid in such a pathology are described.

Клещевые инфекционные заболевания нервной системы в настоящее время являются наиболее распространенными среди природно-очаговых заболеваний на территории Российской Федерации. Актуальность исследований по данной проблеме обусловлена сохраняющейся высокой заболеваемостью, не имеющей тенденции к снижению, нередкой инвалидизацией и возникновением летальных исходов [1, 2]. Иксодовый клещевой боррелиоз занимает значительное место в структуре нейроинфекций, развивающихся после укуса клеща.

С момента официальной регистрации этой инфекции (1992 г.) количество заболевших в стране выросло за последние годы в 3-4 раза [3]. В настоящее время больных иксодовым клещевым боррелиозом регистрируют в 63 субъектах РФ [4, 5]. В Кемеровской области ежегодно регистрируется 39-40 тысяч укусов клещей и 850-1000 заболевших. В структуре заболеваний у 33 % заболевших после укуса клеща возникает клещевой энцефалит в различных формах, у 12 % иксодовый клещевой боррелиоз, у 2 % развивается микст-инфекция (клещевой энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз). 53 % составляют заболевания не уточненной этиологии.

Особенностью менингеальной формы иксодового клещевого боррелиоза является двухволновое течение (76,2 % случаев), причем вторая волна протекает значительно тяжелее первой. Тяжесть состояния больного при данной патологии определяется выраженностью интоксикации и синдрома внутричерепной гипертензии. Наблюдаются вегетативные расстройства: гиперемия лица и склер, нарушение гемодинамических показателей, ознобы. У 16,3 % больных выявляется мигрирующая кольцевидная эритема. Других видов высыпаний у пациентов с менингеальной формой клещевого боррелиоза не наблюдалось. У 28,6 % больных в начальном периоде заболевания появляются боли в мышцах. Вышеописанные симптомы имеют разную степень выраженности, и именно они определяют тяжесть общего состояния пациента.

В Кемеровской области менингеальная форма иксодового клещевого боррелиоза характеризуется легким и среднетяжелым течением болезни: у 11,2 % больных состояние остается удовлетворительным, у 56,6 % пациентов на пике заболевания отмечается состояние легкой, а у 32,2 % – средней степени тяжести. Нормализация состояния при адекватном лечении наступает на 8-10 день от начала болезни и зависит от тяжести течения заболевания.

При люмбальной пункции у больных регистрируется повышенное давление цереброспинальной жидкости (250-300 мм вод. ст.), лимфоцитарный плеоцитоз до нескольких десятков клеток, повышенное содержание белка, глюкозы. Следует заметить, что приведенные изменения показателей цереброспинальной жидкости выявляются не у всех пациентов и не являются обязательными при данном виде патологии. При адекватном лечении период санации спинномозговой жидкости в среднем составляет 14 дней. Таким образом, сроки нормализации состояния больных опережают санацию спинномозговой жидкости на 4-6 дней.

Подобные изменения спинномозговой жидкости не являются специфическими для иксодового клещевого боррелиоза, и изолированно не могут являться надежным критерием постановки диагноза. Для специфической лабораторной диагностики иксодового клещевого боррелиоза используются прямая индикация возбудителя и его антигенов и определение специфических антител к боррелиям. В настоящее время стандартом диагностики являются серологические методы (РНИФ, ИФА). Возможность ложноположительных и ложноотрицательных реакций снижает диагностическую ценность данных реакций. Следует считать, что иммунологическая диагностика иксодового клещевого боррелиоза на современном этапе развития несовершенна [6]. Чувствительность применяемых серологических методов колеблется от 13 до 73 %.

Таким образом, при менингеальной форме иксодового клещевого боррелиоза специфические изменения в спинномозговой жидкости отсутствуют. Наиболее постоянным признаком является умеренный лимфоцитарный плеоцитоз. Повышение давления цереброспинальной жидкости, увеличение концентрации глюкозы, белка и хлоридов менее характерны. Возможно также отсутствие воспалительных изменений в спинномозговой жидкости при наличии клиники поражения мозговых оболочек (менингизм). И, напротив, изменения в ликворе могут не сопровождаться характерными менингеальными знаками (ликворменингит). Такое непостоянство клинических и цитобиохимических проявлений менингеальной формы иксодового клещевого боррелиоза значительно затрудняет диагностику.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Семенов, В.А. Клещевые нейроинфекции /Семенов В.А. – Москва: «Медицина», 2004.
2. Злобин, В.И. Современная эпидемиологическая обстановка и вопросы профилактики клещевого энцефалита в Российской Федерации /Злобин В.И. //Современная ситуация и перспективы борьбы с клещевыми инфекциями в XXI веке: Тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. – Томск, 2006. – С. 50-52.
3. Лобзин, Ю.В. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы) /Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. – СПб.: Изд-во «Фолиант», 2000. – 160 с.
4. Ананьева Л.П. Лайм-боррелиоз, или иксодовые клещевые боррелиозы. Часть 1: этиология, клиника, диагностика /Ананьева Л.П. //Инфекции и антимикр. терапия. – 2002. – № 2 – С. 42-45.
5. Ананьева, Л.П. Лайм-боррелиоз или иксодовые клещевые боррелиозы. Часть 2. /Ананьева Л.П. //Инфекции и антимикр. терапия. – 2002. – № 3 – С. 68-71.
6. Коренберг, Э.И. Иксодовые клещевые боррелиозы – новая группа заболеваний человека /Коренберг Э.И., Крючечников В.Н. //Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол. – 1996. – № 4 – С. 104-107.

МИРОНОВ И.Л., ШАМУРОВ Ю.С.
Челябинская государственная медицинская академия,
г. Челябинск

КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Статья посвящена одной из главных проблем теоретической и практической медицины Российской Федерации – клещевому энцефалиту. В статье рассматриваются клинические варианты течения этой природно-очаговой инфекции на территории Челябинской области. Показано, что основным методом диагностики клещевого энцефалита является серологический, ПЦР-диагностика клещевого энцефалита имеет вспомогательное значение.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, полимеразная цепная реакция, серозный менингит.

The article is devoted to one of the main problems of theoretical and practical medicine of Russian Federation – tick-borne encephalitis. The different variants of this feral herd infection in the Chelyabinsk region were studied. It is discovered that the main method of tick-borne encephalitis diagnosing is a serological one. The PCR-diagnosing of tick-borne encephalitis is an auxiliary method.

Key words: tick-born encephalitis, PCR, polymerase chain reaction, serous meningitis, aseptic meningitis.

Клещевой энцефалит (КЭ) – одна из приоритетных проблем теоретической и практической медицины Российской Федерации [1]. Большинство случаев мировой заболеваемости этой тяжелой нейроинфекцией с летальностью от 7 % до 30 % регистрируется в России, на территории которой располагается ее огромный непрерывный ареал от западных до дальневосточных границ [2]. Анализ заболеваемости КЭ по отдельным субъектам РФ свидетельствует о том, что наибольшую тревогу вызывают Уральский и Сибирский регионы. Так в частности, в Уральском регионе за последние 10 лет показатели заболеваемости КЭ в 8-15 раз превышали общероссийские [3, 4].

Ухудшение эпидемиологической ситуации по КЭ диктует необходимость принятия неотложных мер по многим направлениям, одним из которых является решение вопроса ранней диагностики заболевания [4]. В этой связи, изучение клиники КЭ с учетом региональных особенностей является необходимым и важным с точки зрения повседневной практики врача.

Кроме того, в последнее время широко внедряется в практику метод полимеразной цепной реакции – ПЦР. Как показывает анализ литературы, роль и место ПЦР-диагностики при различных инфекционных заболеваниях активно исследуется. Однако, генодиагностика КЭ остается недостаточно изученной [5, 6], что послужило стимулом для проведения «пилотного» исследования, целью которого стала оценка возможности использования ПЦР для диагностики различных форм КЭ в сравнении с серологическими тестами (ИФА) и скринингом антигена Е в ликворе методом ИФА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – когортный, метод выборки – сплошной.

Под наблюдением находилось 522 больных КЭ: 283 – с лихорадочной формой (ЛФ), 204 – с менингеальной (МФ), 35 – с очаговыми формами. Медиана значений возраста обследованных пациентов составляла 40 лет (от 16 до 68). Лабораторная верификация диагноза проводилась методом ИФА: скрининг специфического IgM в сыворотке крови, взятой дважды с интервалом в 14 дней. У 200 пациентов при поступлении в стационар (1-10 день болезни) проведен забор сыворотки крови, а при поражении ЦНС – ликвора, для индикации РНК вируса КЭ методом ПЦР. В работе использовали диагностические тест-системы. Выборочно проводили исследование крови на наличие специфических антител к антигенам вирусов калифорнийской группы.

Критерии включения: наличие типичного эпидемиологического анамнеза; возраст от 16 до 70 лет; серологически подтвержденный диагноз КЭ. Критерии исключения: наличие эритемы в месте укуса клеща; лабораторное подтверждение других инфекционных заболеваний, в том числе переносимых клещами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В числе пациентов, находившихся под нашим наблюдением, были мужчины и женщины в возрасте от 16 до 68 лет. Мужчины составили 56,6 %, женщины – 43,4 %. Статистически значимых различий в структуре клинических форм КЭ среди пациентов по гендерному признаку нами не обнаружено.

Большинство госпитализированных с КЭ было в июле – на этот месяц приходится 51,1 % всех заболевших, затем, по убыванию, июнь (30,1 %) и май (11,4 %), меньше всего в августе (7,1 %). Самое большое количество заражений КЭ наблюдалось в северных и северо-западных районах Челябинской области. По данным собранного эпидемиологического анамнеза, у 78,7 % обследованных имело место присасывания клеща, что свидетельствует о доминировании на Южном Урале трансмиссивного пути передачи инфекции. Причем, в 11,1 % случаев регистрировались множественные (2 и более) укусы. Остальные пациенты (19,8 %) не отмечали факта присасывания клещей, но подтверждали эпизоды посещения леса. Местом присасывания клещей была, преимущественно, область живота (19,2 %), верхние и нижние конечности (16,8 % и 13,1 %, соответственно), спина (12,1 %), волосистая часть головы (10,7 %), паховые области (8,4 %), грудь (7,5 %), подмышечная область (7,1 %), шея (5,1 %). Зависимость между формой и тяжестью течения КЭ, с одной стороны, и локализацией присасывания клеща, с другой, не выявлена.

Алиментарный путь заражения КЭ был нами зарегистрирован только у 5 человек (0,96 %), которые заболели ЛФ указанной нейроинфекции. У 3 человек (0,57 %) заболевание развилось после раздавливания клещей, снятых с домашних животных, при этом у одного из инфицированных подобным образом наблюдалась тяжелейшая очаговая форма КЭ, закончившаяся летальным исходом на 5 сутки от начала болезни.

Инкубационный период КЭ варьировал в достаточно широких пределах, от 3 до 37 суток. В течение первых 3 дней после укуса клеща заболевание развилось у 10 % заболевших, от 4 до 7 дней – у 24,1 % больных. На второй неделе инкубации КЭ заболело 28,9 % пациентов, на третьей – 22,8 %, на четвертой – 9,5 % и на пятой – 4,7 %. Длительность инкубационного периода была достоверно меньше при ЛФ (11,4 ± 0,7), чем при МФ КЭ (15,1 ± 0,8). Зависимость продолжительности инкубации от локализации присасывания клеща не установлена.

Первую группу наблюдения составили 283 человека с ЛФ КЭ (54,2 % от общего числа наблюдений). Среди обследованных преобладали мужчины (57,6 %). Средний возраст больных ЛФ КЭ составил 38,6 ± 1,3 года (от 18 до 65 лет). Одноволновое течение ЛФ КЭ отмечено у 227 больных (80,2 %), а двухволновое течение инфекционного процесса выявлено у 56 человек (19,8 %).

В зависимости от степени тяжести заболевания, распределение больных было следующим: 22,2 % – легкое течение, 70,9 % – среднетяжелое, 6,9% – тяжелое течение. ЛФ КЭ во всех случаях протекала благоприятно. В ее клинической картине ведущим являлся интоксикационный синдром. Сравнительная характеристика высоты и продолжительности лихорадочных периодов при одноволновом течении, первой и второй волнах лихорадки при двухволновом течении ЛФ КЭ показана в таблице 1.

У подавляющего большинства больных (91 %) ЛФ КЭ начиналась остро. Продромальный период отмечен нами лишь в 9 % случаев. Последний характеризовался общей слабостью, недомоганием, разбитостью, болевыми ощущениями в мышцах шеи и плечевого пояса, головной болью и болями в пояснице. В период разгара болезни озноб и чувство жара отмечены у 34,8 % пациентов. На боли в мышцах предъявляли жалобы 21,5 % больных, на артралгии – 4,4 %.

В неврологическом статусе у обследованных больных были отмечены умеренные отклонения. Менингеальный синдром в виде вязкости или слабо выраженной ригидности мышц затылка и двустороннего симптома Кернига выявлялся у 10,8 % пациентов. Из общемозговых симптомов большинство пациентов (89,2 %) отмечали головную боль, реже тошноту (10,8 %) и рвоту (7,6 %). Цефалгия носила давящий или распирающий характер, чаще была диффузной или с локализацией в лобной, височной и затылочных областях. Длительность головных болей при ЛФ КЭ составляла, в среднем, 9,2 ± 0,7 дней. По интенсивности преобладала умеренная головная боль, выраженная цефалгия не встречалась.

Наличие менингеальной симптоматики у 25 человек послужило основанием для проведения с диагностической целью люмбальной пункции. При клинико-биохимическом исследовании ликвора патологических отклонений выявлено не было. Длительность явлений менингизма составила, в среднем, 1,5 ± 0,2 дня.

Таблица 1

Сравнительная характеристика высоты и продолжительности лихорадочных периодов при одноволновом течении, первой и второй волнах лихорадки при двухволновом течении ЛФ КЭ

Показатели	Одноволновое течение	Двухволновое течение	
		Первая волна	Вторая волна
Максимальная температура тела (°С)	38,7 ± 0,1	37,8 ± 0,2	38,8 ± 0,1
Продолжительность лихорадочного периода (дни)	6,9 ± 0,3	4,6 ± 0,4	11,5 ± 0,7
Длительность межволнового периода (дни)	-	-	5 ± 0,4

Катаральные явления регистрировались в 20,3 % случаев и проявлялись кашлем (9,5 %), насморком (7,6 %), першением в горле (3,8 %), болями при глотании (2,5 %), а также заложенностью носа (2 %).

При объективном осмотре первичный аффект в месте укуса клеща в виде точечной гиперемии был выявлен в 5,5 % случаев. Наиболее часто обнаруживались инъекция сосудов склер и конъюнктив (10 %), гиперемия лица, шей и верхней половины туловища (7,6 %). У части больных (19 %) определялась выраженная гиперемия слизистой ротоглотки.

Группу больных с МФ КЭ составили 204 пациента (39 % от общего числа наблюдений). Одноволновое течение МФ КЭ зарегистрировано у 74 % больных, двухволновое течение – у 26 %. Клиническая картина МФ КЭ характеризовалась выраженным интоксикационным синдромом, а также общемозговой и менингеальной симптоматикой.

При МФ КЭ начало заболевания в 96,4 % случаев было острым, продромальные явления редки. Преобладала фебрильная лихорадка (87 %), при этом субфебрильная температура наблюдалась лишь у 4 % больных. Характеристика интоксикационного синдрома при МФ КЭ приведена в таблице 2.

В объективном статусе первичный аффект на месте укуса клеща в виде точечной гиперемии удавалось выявить в 1,2 % случаев. Наиболее часто обнаруживались инъекция сосудов склер и конъюнктив (21,4 %), гиперемия лица и шеи, верхней половины туловища (30,9 %).

У всех обследованных лиц с МФ КЭ развивалась общемозговая симптоматика. Все больные предъявляли жалобы на головную боль, реже была рвота (50 %). Длительность головных болей при МФ КЭ составляла, в среднем, 14,6 ± 0,9 дней. У 30 % больных имела место общая гиперестезия.

Среди пациентов этой группы «классические» менингеальные знаки (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского) объективно определялись только в 61 % случаев и были резко выражены лишь в 3,2 % случаев. Клиника менингеального симптомокомплекса в большинстве случаев была неполной и развивалась в первые сутки у 13,1 % больных, на вторые – у 21,4 %, на третий день – у 42,9 %, на четвертые сутки и более – у 22,6 %. У 9,5 % больных МФ КЭ наблюдалась рассеянная неврологическая симптоматика: нистагм, анизорефлексия, симптомы орального автоматизма. Указанные нарушения были преходящими, выявлялись, как правило, однократно при динамическом неврологическом наблюдении.

Анализируя ликворологические данные, можно отметить, что в СМЖ этой группы больных отмечался лимфоцитарный плеоцитоз с количеством клеток в пределах от нескольких десятков до нескольких сотен в единице объема: 72,2 % наблюдений – 20-200 кл/мм^3, 12,1 % – 201-400 кл/мм^3, 11,6 % – 401-900 кл/мм^3, и только у 4,1 % пациентов выше указанных величин. Показатели глюкозы и хлоридов в ликворе были в пределах нормы. Отмечено умеренное повышение белка, среднее значение которого составило 497 ± 23,3 мкг/л.

Наиболее тяжелыми формами КЭ являются очаговые формы заболевания (6,7 % от общего числа наблюдений), отмечаемые, как правило, со второй декады мая по первую декаду июля. В подавляющем большинстве случаев (96 %) болезнь манифестировала выраженным интоксикационным синдромом, сопровождавшимся фебрильной лихорадкой, реже (4 %) заболевание начиналось с развернутого генерализованного эпилептического припадка. Наличие менингеального симптомокомплекса отмечено в 89 % случаев. Синдром расстроенного сознания имел место у 65 % больных. Среди очаговых форм КЭ (энцефалитическая, полиоэнцефалитическая, полиомиелитическая) наиболее часто имели место тяжелые «многоуровневые» поражения нервной системы, характеризующиеся одновременным вовлечением различных отделов ЦНС. На долю указанных форм пришлось 71,4 % наблюдений с летальностью 80 %. Реже отмечались менигоэнцефалитические формы (28,6 %) с летальностью 30 %.

Ликворологические изменения при рассматриваемых формах КЭ характеризовались выраженным полиморфизмом и претерпевали изменения в зависимости от сроков заболевания. Так, в первые дни болезни в 5,7 % случаев ливорологические данные не отличались от нормативных, приобретя воспалительный характер лишь на 4 день болезни. В 11,4 % случаев нами отмечено наличие нейтрофильного плеоцитоза в пределах 160-540 клеток с переходом в дальнейшем в лимфоцитарный плеоцитоз. В 1 случае менингоэнцефалополиомиелитической формы имел место цитоз 1500 кл/мм^3, с преобладанием нейтрофилов до 95 %, что затрудняло диагностику КЭ.

Таблица 2
Характеристика интоксикационного синдрома при МФ КЭ

Показатели	Одноволновое течение	Двухволновое течение	
		Первая волна	Вторая волна
Максимальная температура тела (°С)	39,2 ± 0,4	38,8 ± 0,3	39,6 ± 0,2
Продолжительность лихорадочного периода (дни)	9,9 ± 0,8	4,2 ± 0,3	14,4 ± 0,8
Длительность межволнового периода (дни)	-	-	5,8 ± 0,4

На следующем этапе работы мы провели оценку возможности использования ПЦР для диагностики различных форм КЭ в сравнении с серологическими тестами (ИФА).

Исходя из критериев отбора больных для исследования, специфические антитела в сыворотке крови были выявлены у всех пациентов с лихорадочной, менингеальной и очаговыми формами КЭ. В то же время, вирусная РНК методом ПЦР обнаружена в сыворотке при лихорадочной форме в 44,7 % случаев, при менингеальной у 70 % больных и в 1 случае у больного с очаговой формой.

Скрининг вирусного антигена (ИФА) в ликворе позволил выявить положительные результаты у 60 % больных менингеальной формой и во всех случаях у пациентов с поражением вещества головного мозга. ПЦР-анализ РНК вируса КЭ в указанном субстрате оказался положительным у 90 % больных менингеальной формой и в 100 % случаев с очаговой.

ОБСУЖДЕНИЕ

На территории Челябинской области расположены районы с различным уровнем заболеваемости КЭ, что, вероятно, связано с особенностями природных условий и ландшафтом местности. В целом, по своим клинико-эпидемиологическим критериям КЭ в Челябинской области повторяет особенности, характерные для всего Урало-Сибирского региона [7]. В частности, из эпидемиологического анамнеза больных, находившихся под нашим наблюдением, установлено, что ведущим путем заражения являлся трансмиссивный, проведенный клинический анализ показал, что превалирующими формами КЭ являются ЛФ и МФ.

Клинические проявления и течение КЭ в остром периоде многообразны, очень часто отсутствуют характерные клинические признаки нейроинфекции [8]. Так, проведенный клинический анализ показал сходство дебюта ЛФ и МФ КЭ, характеризовавшихся преобладанием среднетяжелых патологических процессов с явлениями общей интоксикации и общемозговой симптоматики, в некоторых случаях с недостаточно информативным эпидемиологическим анамнезом (необходимо учитывать эпидемиологическую особенность заболевания: фактор посещения лесных массивов, играющий в диагностическом отношении важную роль, так как укус клеща может остаться не замеченным). В этой связи, в весенне-летне-осенний период у лихорадящих пациентов с неустановленным диагнозом в спектр возможных причин лихорадки необходимо включать КЭ.

Принимая во внимание указанное выше, можно сделать вывод, что серологическая диагностика КЭ методом ИФА остается основным методом лабораторной диагностики КЭ. Метод ПЦР, являясь высокочувствительным и специфичным, выявляет вирусную РНК при КЭ несколько реже и имеет большую значимость в диагностике менингеальной и очаговых форм заболевания, что, на наш взгляд, связано с выраженностью вирусной нагрузки, колеблющейся в различные сроки болезни.

Таким образом, диагностика КЭ должна осуществляться на совокупности эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Основным подтверждающим лабораторным тестом на сегодняшний день является скрининг специфических антител методом иммуноферментного анализа. Метод ПЦР в лабораторной диагностике КЭ лишь дополняет серологические методы, однако, определение длительности циркуляции вирусной РНК, вероятно, поможет в прогнозировании течения инфекционного процесса, что требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Злобин, В.И. Эпидемиологическая обстановка и проблемы борьбы с клещевым энцефалитом в Российской Федерации /Злобин В.И. //Бюлл. сиб. мед. – 2006. – Приложение 1. – С. 16-24.
2. Клинико-лабораторная характеристика клещевого энцефалита в сезон 2000 г. /Лобзин Ю.В., Крумгольц В.С., Антонов В.С. и др. //Тез. докл. 6-й Рос.-Итал. науч. конф. – СПб., 2000 – С. 140.
3. Жукова, Н.Г. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение) /Жукова Н.Г., Комаденко Н.И., Подоплекина Л.И. – Томск: STT, 2002. – 256 с.
4. Онищенко, Г.Г. Заболеваемость клещевым энцефалитом в Российской Федерации /Онищенко Г.Г. //Эпидемиологическая обстановка и стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе: Матер. расшир. пленума пробл. комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН. – М., 2003. – С. 5-6.
5. Ковалев, С.Ю. Генотипирование вируса клещевого энцефалита на основе типоспецифической ПЦР /Ковалев С.Ю., Кокорев В.С., Глинских Н.П. //Генодиагностика инфекционных болезней; Т. 2. – М., 2004. – С. 46-47.
6. Пахалкова, Е.В. Современные методы лабораторной диагностики в изучении структуры острых нейроинфекций /Пахалкова Е.В. //Генодиагностика инфекционных болезней; Т. 2. – М., 2004. – С. 98-105.
7. Современное состояние проблемы клещевого энцефалита /Воробьева М.С., Воронцова Т.А., Аромова Е.А. и др. //Здоровье населения и среда обитания. – 2001. – № 1. – С. 12-17.
8. Никулина, Н.А. Лихорадка неясного генеза /Никулина Н.А., Мазырко Э.Д., Немилостива Е.А. //Матер. 6-го Рос. съезда врачей-инфекционистов. – СПб., 2003. – С. 277.

МИШАЕВА Н.П.[1], ЕФРЕМОВА Г.А.[2], ВОЛОДКОВИЧ О.И.[3],
СЕМИЖОН О.А.[3], ВЕЛЬГИН С.О.[1]
[1]ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии,
[2]Институт зоологии Национальной Академии наук,
[3]Городской центр гигиены и эпидемиологии,
г. Минск, Беларусь

КЛЕЩЕВЫЕ НЕЙРОИНФЕКЦИИ В БЕЛАРУСИ

В работе представлены данные о росте численности иксодовых клещей и их зараженности возбудителями клещевого энцефалита и Лайм-боррелиоза в местах отдыха трудящихся – Национальном парке «Нарочанский» (рекреационные зоны) и окрестностях г. Минска. Описан случай выявления двух видов клещей, I. ricinus и D. reticulatus, опасных в эпидемиологическом отношении, в городской квартире.
Показано, что заболеваемость населения КЭ в целом по республике за 10 лет (1997–2006 гг.) возросла с 67 случаев в 1997 г. до 108 случаев в 2006 г. (рост в 1,6 раза), заболеваемость Лайм-боррелиозом за этот же период увеличилась с 102 случаев до 877 (рост в 8,6 раз). Аналогичная картина наблюдается и среди городского населения. Так, за период с 1996 по 2007 гг. среди жителей г. Минска отмечался постоянный рост заболеваемости ЛБ с ежегодным темпом прироста 8,8 % случаев в год. В 2007 г. было зарегистрировано 150 случаев болезни Лайма (2006 г. – 230 сл.). Как видно, в современных условиях эпидобстановка по клещевым нейроинфекциям в мегаполисах и местах отдыха населения Республики Беларусь становится неблагоприятной.

Ключевые слова: иксодовые клещи, клещевой энцефалит, Лайм-боррелиоз, национальный парк, город.

The work displays data about growing amount of ixodid ticks and their infectness through agents of tick-borne encephalitis, tick-borne borreliosis in recreation places like National park «Narochansky» and in the suburbs of Minsk. Two types of ticks (I.ricinus and D. reticulatus) are the most dangerous in epidemiological aspects and found in the city. At the moment epidsituation in megapolices and recreation areas is unfavorable in Byelorussia due to tick-borne neuroinfections as morbidity has increased in 1.6 times during 10 years and in 8.6 times with LB. Annually morbidity with tick-borne borreliosis increases.

Республика Беларусь занимает 207,6 тыс. км^2, из которых 1/3 покрыта смешанными лесами. Она расположена в средней части умеренного пояса, климат умеренно-континентальный. Средние температуры января от -4°С на юго-западе до -8°С на северо-востоке, июля – от +17С на севере до +19С на юге. Эти условия весьма благоприятны для жизнедеятельности иксодовых клещей – переносчиков и хранителей возбудителей инфекционных заболеваний, патогенных для человека и животных.

Наиболее многочисленным видом иксодовых клещей в Беларуси является Ixodes ricinus L., широко распространенный по всей территории. Он является хранителем и переносчиком вируса клещевого энцефалита (КЭ), Лайм-боррелиоза (ЛБ), возможно, Западно-Нильского (ЗН) энцефалита. В организме клещей этого вида обнаружен антиген вируса ЗН, из клещей выделено 2 штамма вируса, представляющих смесь вирусов КЭ и ЗН [1].

В последние годы, в связи с потеплением климата и возрастающими темпами антропогенного преобразования природы, численность клещей и их зараженность патогенными агентами постоянно растет не только в природных биотопах, но и в не свойственных им местах обитания – вокруг больших городов (дачно-садоводческие участки) и даже в городских парках и скверах. Ярким доказательством расширения ареала клещей являются исследования, проведенные на территории Национального парка «Нарочанский», расположенного в северо-западной части Республики Беларусь в окрестностях озера Нарочь. Леса в этом районе занимают около 24 % безводной площади водосбора, представлены небольшими площадями насаждений, в основном, сосновыми лесами (75,9 % от всей лесопокрытой площади). На березовые насаждения приходится 7,6 %, ольсы – 13,8 %, ельники – 2,3 %.

Известно, что указанные типы лесов (сосняки) неблагоприятны для обитания иксодовых клещей. Однако в связи с превращением региона озера Нарочь в курортную зону, повлекшим туда приток большого количества людей (рекреационная наг-

рузка возросла до 90 тыс. человек в год), произошло чрезмерное антропическое воздействие на прибрежные экосистемы. Учет численности иксодовых клещей в трех зонах с различной степенью антропогенной нагрузки (заповедная зона, зоны регулируемого и хозяйственного пользования) показал, что в данном регионе регистрируется только клещ I. ricinus, и наиболее часто он встречается в зоне хозяйственного пользования (8 экз. на флаго/км), где численность клещей разных фаз развития в 4 раза выше, по сравнению с зоной регулируемого пользования (2 экз. на флаго/км) и заповедной зоной (0,5 экз. на флаго/км). Наибольшая численность клещей зарегистрирована на злаково-суходольных лугах. При этом отмечено, что с увеличением антропогенной нагрузки на экосистемы численность клещей I. ricinus в данном биотопе возросла в 5,3 раз (с 1,5 экз. на флаго/км в заповедной зоне до 8 экз. на флаго/км в зоне хозяйственного пользования), а в последнее время произошло освоение иксодовыми клещами новых биотопов — сосновых лесов.

Одновременно отмечено увеличение заклещевленности мелких мышевидных грызунов. Во-первых, на грызунах зарегистрировано 25 видов эктопаразитов; во-вторых, клещи I. ricinus выявлены на зверьках во всех биотопах, за исключением сосняка елово-орлякового. Наиболее пораженными оказались рыжие полевки в ельниках приручейно-травяных и сосново-черничных, а также в березняке черничном (ИВ 20 %, 8,3 % и 9,5 %, соответственно; ИО — 0,26, 0,24, 0,14, соответственно). Установлено, что в период активности I. ricinus встречается во всех лесных биотопах, где неоднократно отмечали нападение их на человека.

В последние годы отмечается рост численности клещей вокруг больших городов и в самих городах, как это видно на примере г. Минска. Здесь зарегистрированы клещи двух видов: I. ricinus и Dermacentor reticulatus. В городской черте клещи р. Ixodes найдены на территории Ботанического сада, в лесопитомнике, а также в городских парках и лесных насаждениях, служащих местом отдыха трудящихся. Среднесезонные показатели численности клещей I. ricinus в черте г. Минска находились в пределах 0,1-2,2 экз. на флаго/км, за городом их численность была выше (от 0,1 до 10,5 экз. на флаго/км). Клещей р. Dermacentor находили в характерных для них луговых биотопах, как в черте города (лесопитомник, лесонасаждения у водохранилищ), так и за городом, со среднесезонным показателем численности до 10 экз. на флаго/км). Следует подчеркнуть, что указанная численность клещей регистрируется на фоне постоянного проведения экологических противоклещевых мероприятий, направленных на создание неблагоприятных условий для обитания клещей (выкос травы на площади 25743,2 тыс. кв. м., уборка валежника), и акарицидных обработок мест обнаружения клещей препаратом цифокс (обработано 698,5 тыс. кв. м.).

Интерес представляют данные об обнаружения 2-х видов иксодовых клещей (I. ricinus и D. reticulatus) в квартире-офисе на 1-м этаже жилого дома. Клещи были собраны со стен квартиры (в основном, в туалете), а также сняты с черных крыс, отловленных в этой же квартире и в подвальном помещении, причем среди собранных клещей были 1 самка, 1 самец, 3 нимфы и 1 личинка Ixodes ricinus — наиболее опасного в эпидемиологическом отношении вида иксодид [2]. Этот случай интересен по трем причинам: 1) выявление иксодовых клещей в жилом помещении; 2) сроки активности клещей — конец ноября, в то время как в природных условиях их активность прекращается в сентябре; 3) клещи были обнаружены после двукратно проведенной дератизационной обработки подвалов дома эффективными препаратами (инданфлюид, зоокумарин, ратиндан и фосфид цинка), что наводит на мысль, что до обработки численность клещей в жилом доме была намного выше.

Исследование клещей на зараженность вирусом КЭ и ЛБ показало, что зараженность их постоянно растет, особенно возбудителем Лайм-боррелиоза. В последние годы по поводу присасывания клещей в ЛПУ ежегодно обращаются от 10 до 18 тыс. человек. При исследовании клещей, отловленных в природе, зараженность вирусом КЭ составила 0,8 %, боррелиями — 1,4 %, причем боррелий находили в клещах обоих видов. При исследовании 5326 клещей, снятых с людей, зараженность боррелиями составила 1,6 %.

Заболеваемость населения КЭ в целом по республике за 10 лет (1997-2006 гг.) возросла с 67 случаев в 1997 г. до 108 случаев в 2006 г. (рост в 1,6 раза), заболеваемость Лайм-боррелиозом за этот же период — с 102 случаев до 877 (рост в 8,6 раз).

Аналогичная картина наблюдается и среди городского населения. Так, за период с 1996 по 2007 гг. среди жителей г. Минска отмечался постоянный рост заболеваемости ЛБ с ежегодным темпом прироста 8,8 % случаев в год. В 2007 г. было зарегистрировано 150 случаев болезни Лайма (2006 г. — 230 случаев).

Большинство заболевших болезнью Лайма (86 % всех случаев) минчан — взрослые: служащие (17,3 %), не работающие (24,6 %) и пенсионеры (22,7 %).

Диагноз Лайм-боррелиоза установлен на 1 день заболевания у 49,3 % заболевших. Серологически обследовано 100 % заболевших, среди них серопозитивных 98,7 % (в разведении 1 : 32 и выше — 22,6 %, в разведении 1 : 64 и выше — 72 % больных от общего числа случаев ЛБ).

Среди заболевших в 2007 году болезнью Лайма укус клеща отмечали 86 % человек, среди них

89,9 % сняли клеща самостоятельно и всего 10,1 % – в лечебно-профилактических учреждениях города.

При проведении эпидемиологического анализа установлено (со слов заболевших), что предполагаемое место заражения болезнью Лайма в 2007 г. у 10 % городского населения – г. Минск, 68 % – Минская область.

Особую тревогу медицинской общественности республики вызывают случаи поражения при ЛБ нервной системы, которые особенно разнообразны (менингит, неврит, радикулит, миелит, энцефалит, рассеянные поражения ЦНС, психические расстройства). Эти клинические симптомы развиваются в различные сроки от начала болезни. Уже в острый период у части больных отмечены признаки поражения мягких оболочек мозга, проявляющиеся общемозговой симптоматикой (головная боль, тошнота, повторная рвота, гиперестезия, светобоязнь, появление менингеальных симптомов). Больные жалуются на пульсирующую головную боль, расстройства сна и памяти, нарушение походки. Отмечены случаи поражения лицевого нерва.

Как видно, в современных условиях эпидобстановка в мегаполисах и вокруг них становится неблагоприятной по клещевым нейроинфекциям. Все чаще в литературе появляются сведения о существовании сочетанных очагов инфекций и инвазий, при этом в условиях потепления климата границы очагов быстро расширяются, в том числе в северном направлении, при этом все чаще наблюдается атипичное течение заболеваний.

В связи с изложенным, следует отметить повышенное внимание врачей к Лайм-боррелиозу. Это связано не только с ростом заболеваемости в республике, но и с трудностью диагностики заболевания. Если в остром периоде заболевания с появлением мигрирующих эритем диагноз больным легко установить методом непрямой иммуно-флюоресценции и иммуноферментного анализа, то диссеминированная стадия заболевания, развивающаяся (особенно в безэритемных случаях) спустя несколько недель или месяцев после укуса клеща, когда у больных регистрируются генерализованная лимфаденопатия, миокардиты и безжелтушные гепатиты, боли в крупных суставах и неврологические проявления, поставить диагноз бывает очень трудно, учитывая, что боррелии способны к длительному переживанию в различных органах, прежде всего опорно-двигательного аппарата и нервной системы. Еще более сложна диагностика хронического Лайм-боррелиоза, когда удается выявлять не более 5-10 % такого рода больных. В этих случаях лучшими методами выявления антигена и антител являются иммуноблот и ПЦР.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Самойлова, Т.И. Итоги и перспективы изучения арбовирусных инфекций в Беларуси /Самойлова Т.И. //Профилактика и лечение инфекционных и паразитарных заболеваний: Матер. юбил. конф. БелНИИЭМ. – Минск, 1995. – С. 65-72.
2. В современных условиях иксодовые клещи, переносчики болезней человека, могут появляться в жилых помещениях /Алексеев А.Н., Ефремова Г.А., Лабоцкая А.Г. и др. //РЭТ-инфо. – 2005. – № 2. – С. 57-58.

ПАВЛЕНКО Е.В., ЛЕОНОВА Г.Н.
ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН,
г. Владивосток

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИММУННОГО ОТВЕТА У ЛИЦ, ПРИВИТЫХ СОВРЕМЕННЫМИ ВАКЦИНАМИ ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

The received results show that gradual decreasing of immunodefence's level of those vaccinised with Russia produced strains of Far East subtype (Sofyin and 205) and with non Russia produced strains in Neudorfl and K23 West subtype of TBE virus for adults and children is evident. So in 3 years most of the vaccinised patients will need revaccinasing.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы и разрешены к применению шесть вакцин против клещевого энцефалита (КЭ) (Воробьева М.С. с соавт., 2007). Вакцины российского производства приготовлены из штаммов дальневосточного субтипа (Софьин и 205), а вакцины зарубежного производства для взрослых и детей – из штаммов Neudorfl и К23 западного субтипа вируса КЭ.

Представил интерес в сравнительном плане проанализировать иммунный ответ в зависимости от сроков вакцинации у лиц, привитых разными вакцинами против КЭ, по отношению к дальневосточным штаммам вируса.

Иммунный ответ изучали на контингенте жителей юга Дальнего Востока (n = 290), привитых вакцинами «FSME» (Австрия), «Энцепур®» взрослый (Германия), «ЭнцеВир» (Томск) и вакциной производства «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН (г. Москва), а также у лиц, привитых комбинированно этими вакцинами. Проведен сравнительный анализ полученных результатов в год вакцинации (первая группа) и спустя 2 года (вторая группа). Средний возраст привитых лиц был практически одинаков и составил в первой группе от 32,6 до 43,4 лет, во второй группе – от 34,7 до 47,7 лет.

Специфический иммунный ответ изучали в иммуноферментном анализе (ИФА) и в реакции нейтрализации (РН). ИФА проводили с использованием тест-систем. Для постановки РН был использован дальневосточный высоковирулентный штамм Р-73 вируса КЭ, выделенный из мозга умершего больного от КЭ.

В ходе исследования установлено, что показатели сероконверсии во всех исследуемых группах были высокими и статистически значимых различий доли лиц с антителами класса IgG в ИФА в зависимости от сроков наблюдения после вакцинации не обнаружено ($p > 0,05$).

При изучении иммунного ответа в РН к высоковирулентному штамму Р-73 установлено, что у лиц, привитых разными вакцинами против КЭ в первой и во второй группах доля лиц с антителами была также практически одинаковой ($p > 0,05$). Следует отметить, что в обеих группах уровень сероконверсии был достаточно высок. Так, эти показатели в первой группе колебались от 100 % у лиц, привитых вакцинами «Энцепур®», производства «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН, и при комбинированной вакцинации, до 88,2 ± 4,5 % – у вакцинированных «FSME».

В то же время, во второй группе привитых лиц показатели сероконверсии были несколько ниже, но они сохранялись на достаточно высоком уровне. Так, самая высокая доля (100 %) лиц с антителами в РН к штамму Р-73 спустя 2 года после курса вакцинации выявлена у привитых вакциной «Энцепур®». При этом наиболее низкий уровень сероконверсии выявлен у лиц, привитых вакциной «FSME» – 78,1 ± 7,3 %.

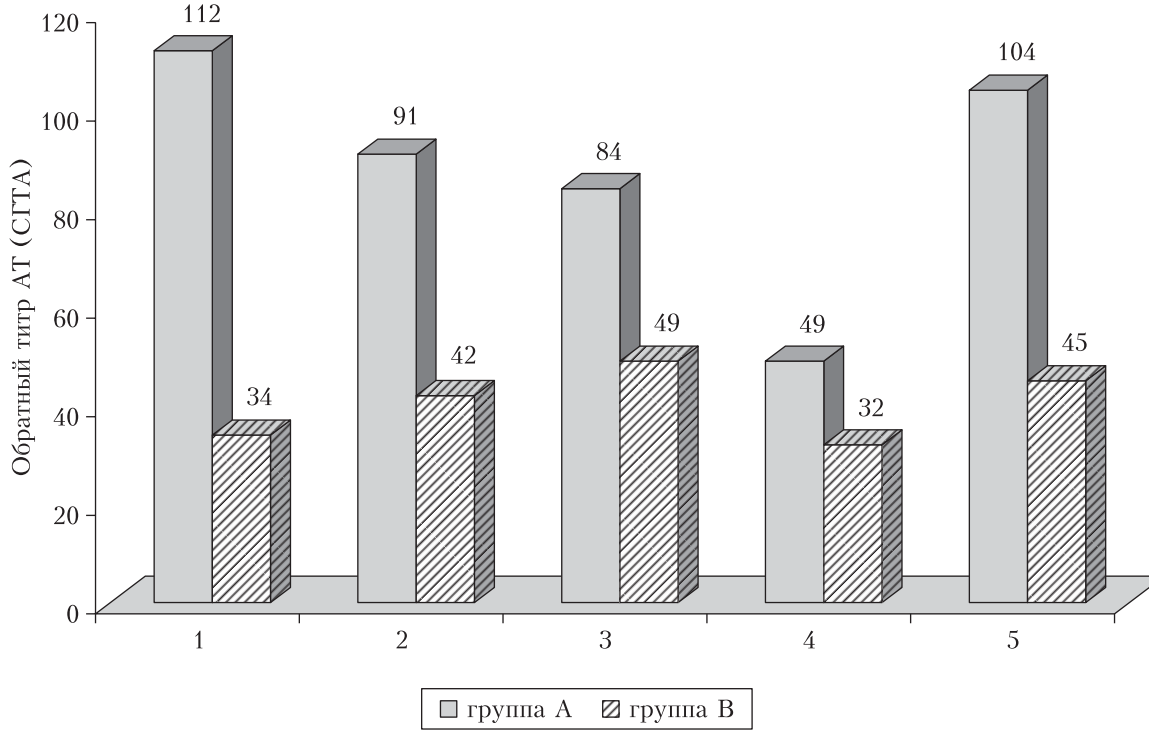
В дальнейшем представил интерес провести анализ напряженности иммунного ответа в этих группах лиц. В ходе исследования было выявлено, что в год вакцинации показатели средней геометрической титров антител (СГТА) были значительно выше у всех вакцинированных лиц, по сравнению с показателями второй группы. Так, в первой группе у лиц, привитых вакциной «Энцепур®» СГТА к штамму Р-73 составила 1 : 112, вакциной производства «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН – 1 : 91, «FSME» – 1 : 84, и у лиц с комбинированной вакцинацией – 1 : 104. Самые низкие показатели напряженности иммунного ответа определены у лиц, привитых вакциной «ЭнцеВир» (СГТА составила 1 : 49). Спустя 2 года после вакцинации (вторая группа) показатели напряженности были значительно ниже и составили 1 : 34, 1 : 42, 1 : 49, 1 : 45, соответственно ($p < 0,05$). У лиц, привитых вакциной «ЭнцеВир», СГТА была незначительно ниже – 1 : 32 ($p > 0,05$).

Таким образом, настоящее исследование показало, что в год вакцинации иммунный ответ у лиц, привитых современными вакцинами против КЭ, был на достаточно высоком уровне и практически не различался. Показатели сероконверсии в

Рисунок

Напряженность иммунного ответа в реакции нейтрализации у лиц, привитых разными вакцинами против КЭ

Примечание: А - первая группа (в год вакцинации), В - вторая группа (спустя 2 года после вакцинации). Вакцины: 1 - "Энцепур®", 2 - сухая концентрированная вакцина (Москва), 3 -"FSME", 4 - "ЭнцеВир", 5 - комбинация этих вакцин.



разных серологических реакциях и напряженности иммунного ответа в РН к высоковирулентному штамму Р-73 вируса КЭ у этих лиц были высоки, что свидетельствовало о практически равной иммунологической эффективности изучаемых вакцин.

Во второй группе (спустя 2 года) эти показатели были ниже. Так, доля лиц с антителами в ИФА и РН была ниже, по сравнению с первой группой, но не достигла уровня статистической значимости. В то же время, показатели напряженности иммунного ответа в РН к высоковирулентному штамму Р-73 во второй группе лиц, привитых разными вакцинами против КЭ, были значительно ниже по сравнению с показателями первой группы.

Полученные результаты указывают на то, что происходит постепенное снижение уровня иммунологической защищенности лиц, привитых вышеуказанными вакцинами, и этот процесс снижения будет продолжаться в последующие годы. Значит, спустя 3 года после вакцинации большинство привитых лиц разными вакцинами будут нуждаться в ревакцинации.

ПЕРШИНА С.А., ЧЕРЕПОВА О.В.
ООО «Медицинский научно-практический центр»,
г. Томск

ИЗМЕНЕНИЕ РЕОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ В ОСТРОЙ СТАДИИ

The aim was to investigate reoencephalografic changes in tick-borne borrelious patients in the acute period. Disturbances in cerebral hemodynamics if it's acute borreliosis are characterized by increasing peripheral vascular resistance and difficulties of blood evacuation in small brain vessels. The data show disturbances in functional hemodynamics of brains during the acute period. In hemodynamics middle, small vessels and capillars suffer mostly if we have TBB and it results in deficient blood supplying of some focuses of cortex.

Иксодовый клещевой боррелиоз (болезнь Лайма, Лаймборрелиоз) – инфекционное трансмиссивное природно-очаговое заболевание, вызываемое спирохетами и передающееся клещами рода Ixodes, имеющее наклонность к хроническому и рецидивирующему течению. По уровню заболеваемости и тяжести клинического течения иксодовый клещевой боррелиоз представляет собой одну из актуальных проблем современной инфекционной патологии. По данным, полученным в нашей стране и ряде европейских стран, заболеваемость в 2-4 раза выше, чем клещевым энцефалитом. Столь широкий ареал распространения и растущие из года в год цифры заболеваемости объясняют неугасающий интерес исследователей к настоящей проблеме. Иксодовый клещевой боррелиоз относится к группе клещевых нейроинфекций. Само название этой группы заболеваний указывает на основную мишень инфекции – нервную систему. Описания течения и прогрессирования клещевого боррелиоза встречается в большом количестве статей и монографий. Однако такой важный вопрос, как патогенез этого заболевания, остается не до конца изученным до сих пор.

Целью исследования было изучение изменений реоэнцефалограммы у больных клещевым боррелиозом в острую стадию заболевания.

В соответствии с целью и задачами исследования, из обследованных нами 126 больных клещевым боррелиозом в эпидемиологические сезоны 2005-2007 гг., обратившихся после укуса клеща и в дальнейшем госпитализированных в лечебные учреждения города Томска (Клиника инфекционных болезней СибГМУ и МСЧ «Строитель»), были отобраны 24 пациента. Из них, 14 женщин (60 %) и 10 мужчин (40 %) в возрасте от 18 до 43 лет, средний возраст составил 39 ± 2,6 лет.

Диагноз клещевого боррелиоза основывался на эпидемиологических данных, с учетом клинических признаков, и результатах серологической диагностики.

Критерии исключения: серонегативные безэритемные формы клещевого боррелиоза; наличие специфических ранних антител к вирусу клещевого энцефалита и поздних антител без указания на плановую вакцинацию против клещевого энцефалита; наличие сопутствующей патологии, которая могла повлиять на лабораторные показатели и клиническую картину: аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания мочеполовой сферы, выраженные сосудистые изменения возрастного или другого характера.

Для сравнения так же была набрана контрольная группа из 25 человек. Критерии исключения были аналогичны таковым в первой группе и, безусловно, отсутствие указаний на клещевой боррелиоз.

Исследование проводилось с использованием программно-аппаратного диагностического комплекса реограф-полианализатор РПГА-6/12 «РЕАНПОЛИ», в состав которого входит блок пациента, с зависящими от модификации реографа набором реографических и полиграфических каналов, и программно-методическое обеспечение (ПМО). Всем испытуемым РЭГ проводилась по методике РЭГ-4-FM, ОМ (стандартная по 6 электродам). Регистрировались фоновая РЭГ, проба с поворотами головы влево и вправо, наклон головы вперед, запрокидывание головы.

В ходе исследования оценивались величины реографического индекса (РИ), показателя периферического сопротивления сосудов (ППСС), время распространения пульсовой волны (ВРПВ), индекса венозного оттока (ИВО), показатель эластического сопротивления (ПЭС), максимальная скорость быстрого кровенаполнения (МСБКН), средняя скорость медленного кровенаполнения (ССМКН). Для оценки состояния церебральной гемодинамики всем обследуемым была проведена реоэнцефалография бассейнов сонных и позвоночных артерий. Состояние сосудов бассейна сонных артерий оценивалось по записи РЭГ во фронто-мастоидальном отведении. Бассейн позвоночных артерий изучался посредством РЭГ в окципито-мастоидальном отведении.

В бассейне сонных артерий, по сравнению с контролем, наблюдается: повышение показателя периферического сопротивления сосудов (ППСС)

на 27,7 % в левом полушарии ($p < 0,01$), на 28,4 % в правом ($p < 0,01$), подъем дикротического индекса (ДКИ) на 31 % в левом полушарии ($p < 0,05$) и на 41 % в правом ($p < 0,01$), диастолического индекса (ДСИ) в левом на 34 % ($p < 0,01$). Эти изменения отражают увеличение тонуса артериол, затруднение оттока крови из артерий и усиление тонуса венул. Кроме того, было зарегистрировано повышение показателя эластичности сосудов (ПЭС) на 56 % в левом полушарии ($p < 0,01$) и на 30 % в правом ($p < 0,01$), что отражает подъем тонуса артерий среднего калибра, и понижение показателя модуля упругости (МУ) в левом полушарии на 7,9 % ($p < 0,05$).

Таким образом, на РЭГ бассейна сонных артерий выявлено повышение тонуса мелких артерий и затруднение оттока крови из артериол, увеличение тонуса артерий среднего калибра. Эти изменения характеризуют усиление периферического сопротивления сосудов.

На РЭГ сосудов бассейна позвоночных артерий отмечалось повышение реографического индекса (РИ) в левом полушарии на 27,5 % ($p < 0,01$), что указывает на рост пульсового кровенаполнения в левой вертебральной артерии; значимое возрастание ППСС на 19 % ($p < 0,01$) и 21,6 % ($p < 0,01$), соответственно, в левом и правом полушариях; рост ДКИ на 21 % ($p < 0,01$) и ДСИ на 11,5 % ($p < 0,01$) в правом полушарии; увеличение максимальной скорости быстрого кровенаполнения (МСБКН) в левом полушарии на 26 % ($p < 0,05$).

Из полученных результатов следует: данные РЭГ вертобро-базилярных артерий указывают на повышение тонуса артериол и вен и затруднение оттока крови из артерий в вены в правом полушарии на фоне подъема пульсового кровенаполнения в левой вертебральной артерии.

ВЫВОДЫ

Нарушение церебральной гемодинамики при остром иксодовом клещевом боррелиозе характеризуется повышением периферического сопротивления сосудов и затруднением оттока крови в мелких сосудах головного мозга.

Данные, полученные в ходе проведенной работы, указывают на наличие нарушений функционального состояния гемодинамики головного мозга в острый период заболевания. В гемодинамике при иксодовом клещевом боррелиозе преимущественно страдают средние, мелкие сосуды и сосуды капиллярного русла. Все это в целом приводит к недостатку кровоснабжения отдельных участков коры головного мозга. А полученные нами данные с учетом клинической картины заболевания позволяют предположить роль выявленных нарушений в патогенезе данного заболевания и обосновать обязательное применение сосудистых препаратов в рамках патогенетической терапии наравне с антибиотиками.

Анализируя асимметрию показателей РЭГ, возникает необходимость детального изучения биоэлектрической активности головного мозга при ИКБ в целях подтверждения предположения о наличии взаимосвязи нарушений гемодинамики и нарушений БЭА головного мозга, что и определяет направление нашей дальнейшей работы.

ПИНЕВИЧ О.С., ПОПОННИКОВА Т.В., ВАХРАМЕЕВА Т.Н., БЕДАРЕВА Т.Ю., ГАЛИЕВА Г.Ю., БАРДАНОВА В.С., ЗИНЧУК В.Г., МУН С.А.
ГУВПО Кемеровская государственная медицинская академия,
ГУЗ Кемеровская областная клиническая больница,
Институт экологии человека СО РАН,
г. Кемерово

РЕЗУЛЬТАТЫ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ КЛЕЩЕВЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

The results show that among the cases of tick-borne neuroinfections in children in the Kemerovo oblast 48 % are the mixed-infections which are characterized by variability of clinical manifestations.

Продолжительное время внимание исследователей и клиницистов уделялось только клещевому энцефалиту (КЭ), поскольку возбудители некоторых широко известных теперь клещевых трансмиссивных инфекций еще не были открыты. С таежным иксодовым клещом связано существование и передача человеку ряда природно-очаговых инфекций различной этиологии. К настоящему времени установлено, что в эту группу, кроме КЭ, входят иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) и впервые описанные в нашей стране в 1998 году моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) и гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ). Проблема клещевых инфекций, ассоциированных с эрлихиозом и анаплазмозом, находится на начальной стадии изучения.

Цель исследования – изучение серологической структуры клещевых нейроинфекций у детей на территории Кемеровской области.

Под наблюдением в сезоны 2004-2007 гг. находилось 152 ребенка в возрасте от 1 до 15 лет. Определение специфических антител (IgG, IgM) к возбудителю ИКБ – B. burgdorferi в парных сыворотках крови проводилось методом ИФА (ELISA) при помощи стандартных диагностических наборов. Антитела к вирусу КЭ определялись в реакции торможения гемагглютинации с антигеном вируса по общепринятой методике. Серологическое обследование на выявление специфических антител класса M и G к E. chaffeensis (МЭЧ) и к A. phagocytophila (ГЭЧ) в парных сыворотках крови у всех больных определялись иммуноферментным анализом с использованием коммерческих тест-систем. Забор материала (сыворотка крови, ликвор) осуществлялся в первые 3 дня болезни и через 16-18 дней. Оценка результатов проводилась качественным методом по инструкции производителя. Серологические исследования проводились в иммунологических лабораториях Кемеровской областной клинической больницы, ЦНИЛ КемГМА и Института экологии человека СО РАН. В процессе динамического наблюдения с комплексным клинико-неврологическим и лабораторным обследованием у всех больных исключена ЛОР- и соматическая патология.

Все пациенты имели схожий эпиданамнез: сезонность, присасывание клещей или пребывание в местах обитания клещей в весенне-летний период, наличие инкубационного периода заболевания. Среди обследованных детей инфекционный процесс протекал в виде общеинфекционного синдрома 66,5 % (101 чел), менингеального 22,4 % (34 чел), менингоэнцефалитического синдрома 9,2 % (14 чел.) у 3-х детей (2 %) в виде периферического поражения лицевого нерва.

Общеинфекционный синдром был представлен моно-инфекцией КЭ в 10,5 % случаев (16 чел.), ИКБ в 24,3 % (37 чел.), ГАЧ в 2,6 % (4 чел.) и различными вариантами смешанной инфекции: КЭ и ИКБ – 3,9 % (6 чел.), МЭЧ и ГАЧ – 6,7 % (10 чел.), ИКБ и ГАЧ – 3,9 % (6 чел.), ИКБ и МЭЧ – 5,9 % (9 чел.), КЭ и МЭЧ – 1,3 % (2 чел.), сочетания КЭ, МЭЧ и ГАЧ – 0,7 % (1 чел.), ИКБ, МЭЧ и ГАЧ – 2 % (3 чел.), ИКБ, КЭ и МЭЧ – 1,3 % (2 чел.), ИКБ, КЭ, МЭЧ и ГАЧ – 2 % (3 чел.).

Серологическая структура менингеального синдрома представлена моно-инфекцией КЭ в 9,8 % случаев (15 чел.), ИКБ в 1,3 % (2 чел.) и различными вариантами микст-инфекций: ИКБ и КЭ – 2,6 % (4 чел.), сочетания МЭЧ и ГАЧ, ИКБ и ГАЧ, ИКБ и МЭЧ, КЭ и МЭЧ – по 0,7 % (по 1 чел.); в 1,3 % (2 чел.) выявлены сочетания ИКБ, КЭ, ГАЧ; 1,3 % (2 детей) ИКБ, КЭ и МЭЧ; комбинация всех четырех рассматриваемых инфекций выявлена в 2 случаях, у 3-х детей (2 %) определено сочетание КЭ и ГАЧ.

Менингоэнцефалитический синдром был представлен КЭ в 4 случаях (2,6 %), микст-инфекцией КЭ и ИКБ в 3 случаях (2 %), по 1 случаю выявлены МЭЧ и ГАЧ, КЭ и ГАЧ, комбинация ИКБ, МЭЧ и ГАЧ встречалась у 1 ребенка. Сочетания КЭ, МЭЧ и ГАЧ у 2 детей (1,3 %), комбинация всех четырех рассматриваемых инфекций в 2 случаях (1,3 %).

У детей с периферическим поражением лицевого нерва выявлена моно-инфекция ИКБ, смешанная инфекция КЭ и ИКБ, ИКБ и ГАЧ – по 1 случаю (0,7 %).

Заболевание во всех случаях имело острое начало. У всех больных присутствовала фебрильная лихорадка. Отмечалось редкое развитие клещевой мигрирующей эритемы и регионарной лимфаденопатии при моно-инфекции ИКБ и сочетанной с ИКБ инфекцией. При рассмотрении клещевых микст-инфекций без учета клинической формы заболевания, но с учетом серологического варианта, выявляются некоторые особенности течения инфекций. При микст-инфекции ИКБ и МЭЧ (ИКБ и ГАЧ), в сравнении с моно-инфекцией ИКБ, выявлено удлинение общеинфекционного, общемозгового и менингеального синдромов ($p < 0,05$) без существенных отличий по степени выраженности данных синдромов. При микст-инфекции КЭ, ИКБ, МЭЧ и сочетании четырех рассматриваемых инфекций выявлено достоверное увеличение длительности инкубационного периода, продолжительности общеинфекционного и менингеального синдромов в сравнении с моно-инфекцией КЭ ($p < 0,05$). Степень выраженности общеинфекционного синдрома, общемозговой симптоматики была выше при сочетании клещевого энцефалита, иксодового клещевого боррелиоза и моноцитарного эрлихиоза человека ($p < 0,05$).

Сравнение моно-инфекции ИКБ и сочетаний ИКБ, КЭ, МЭЧ и ГАЧ показало увеличение продолжительности лихорадочного периода (как первой, так и второй волны), общемозгового, менингеального синдромов ($p < 0,05$). В степени выраженности симптоматики отличий выявлено не было. При одновременном развитии КЭ, ИКБ, МЭЧ и ГАЧ более длительно сохранялись общеинфекционный, общемозговой синдромы, очаговая симптоматика, а уровень продукции антител IgM ($k = 10,4 \pm 0,4$) к КЭ был выше чем при микст-инфекции КЭ и ИКБ ($p < 0,05$). Характерной для эрлихиозов анемии и лейкопении не выявлено. Отмечается тенденция к снижению уровня гемоглобина и незначительному лейкоцитозу при сочетанной инфекции.

Проведенные исследования показали, что доля МИ в структуре клещевых нейроинфекций у детей на территории Кузбасса составляет до 48 % и имеет значительное этиологическое разнообразие. Эрлихиозная инфекция у детей в Кемеровской области протекает преимущественно в виде МИ 38,8 % (моно-инфекция ГАЧ составляет 2,6 %). Клиническая картина смешанной инфекции характеризуется полиморфизмом и непостоянством симптомов, характерных для острого периода моно-инфекции, что увеличивает ценность серологической верификации и определяет необходимость широкого применения серологической диагностики всего рассматриваемого этиологического спектра в эндемичных регионах. Вопросы взаимоотношения микроорганизмов между собой и организмом хозяина, их влияние на течение инфекционного процесса требуют дальнейшего изучения.

ПОЗДЕЕВА О.С.[1], ЧУРАКОВА А.В.[1], МОХОВА О.Г.[1], КОМИССАРОВА М.М.[1], ЕРМОЛАЕВА И.Ю., ГАЛИМУЛЛИНА Н.Н., КУЗЬМИНА Н.Г., ГУБИНА С.В.
[1]Ижевская государственная медицинская академия,
Республиканская клиническая инфекционная больница,
г. Ижевск

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИРУСНОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Клиническая картина КЭ у детей на территории Удмуртской Республики претерпела ряд существенных изменений. На фоне роста заклещевленности и удлинения эпидсезона, отмечается снижение общей заболеваемости детей. Удельный вес тяжелых форм значительно уменьшился, очаговые формы с 2001 г. не встречались. Для лихорадочной формы характерно среднетяжелое течение, отсутствует двухволновая температурная кривая. Менингеальная форма характеризуется выраженностью всех основных клинических синдромов: общемозгового, интоксикационного, менингеального, ликворологического. Данные изменения, по-видимому, связаны с проводимой активной профилактикой, в том числе вакцинопрофилактикой, КЭ среди населения.

Ключевые слова: вирусный клещевой энцефалит, дети, Удмуртская Республика, клиническая картина.

The clinical picture of tick borne encephalitis in children in the Udmurtian Republic has changed. The incidence is decreasing inspite of the fact that tick quantity is increasing and epidemic season is prolonging. Severe forms are rare, focal forms are absent since 2001. Febrile form is characterized by middle progression and absence of biphasic temperature line. Meningeal form is characterized by severe clinical manifestations of intoxication, meningeal and liquorological syndroms. The changes are perhaps caused by active prevention including vaccination against TBE among the population.

Key words: viral tick-borne encephalitis, children, Udmurtia, clinical picture.

Актуальность изучения проблемы вирусного клещевого энцефалита (КЭ) обусловлена, прежде всего, широким распространением природных очагов этой инфекции, а также высоким уровнем заболеваемости среди детского населения.

Уровень заболеваемости детей КЭ на территории УР за последние 25 лет колебался (от 6,5 до 88,4 на 100000 населения), однако в среднем превышал общероссийские показатели в 10-15 раз [1]. Эпидемическое неблагополучие обеспечивается высокой численностью таежных клещей в лесах республики (заклещевленность за последние 20 лет значительно увеличилась: 1987 г. – 16,7 фл/км, 2007 г. – 45,1 фл/км) и удлинением эпидсезона (с апреля по октябрь). Ежегодно за медицинской помощью по поводу присасывания клещей обращаются 15-20 тыс. человек, из них каждый 4-й – ребенок [1]. Высокий уровень заболеваемости КЭ среди детей, полиморфность клинических проявлений, полисистемность поражения, а также необходимость длительного стационарного лечения определяют социально-экономическую значимость проблемы [2, 3].

Цель данного исследования – определить клинические особенности течения КЭ у детей в Удмуртской Республике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для данного исследования послужили результаты изучения особенностей течения вирусного клещевого энцефалита у 67 детей в возрасте от 4 месяцев до 14 лет в течение 1999-2007 гг. Во всех случаях диагноз был подтвержден обнаружением специфических антител класса IgM к вирусу клещевого энцефалита в крови методом ИФА. Наличие микст-инфекции исключалось путем двукратного исследования специфических антител класса IgM к боррелиям в сыворотке крови.

Критериями диагностики лихорадочной формы КЭ были анамнестические данные (сезонность, укус клеща, употребление сырого молока, пребывание в «зеленой» зоне), повышение температуры тела выше 37,0°С и наличие симптомов интоксикации в сочетании с подтверждением этиологии указанным выше методом, при отсутствии плеоцитоза в спинномозговой жидкости (СМЖ) и остро возникших очаговых симптомов [4, 5].

Критериями диагностики менингеальной формы КЭ были также учет анамнестических данных (сезонность, укус клеща, употребление сырого молока, пребывание в «зеленой» зоне), появление ли-

хорадки, интоксикационного, менингеального, общемозгового синдромов в сочетании с плеоцитозом в СМЖ и серологическим подтверждением диагноза выше указанным методом, а также отсутствие остро возникших очаговых симптомов [4, 5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным, в течение 8 лет (1999-2007 гг.) были госпитализированы с клещевыми инфекциями 208 детей. В структуре клещевых инфекций удельный вес КЭ составил 42,8 ± 3,5 % (n = 89), тогда как иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) – 52,4 % (n = 109), микст-инфекции – 4,8 % (n = 10). Необходимо отметить, что в последние годы наиболее часто у детей стали встречаться случаи менингеальных безэритемных форм ИКБ.

Среди больных КЭ лихорадочная форма имела место в 25,8 ± 4,6 % случаев (n = 23), менингеальная форма – в 67,4 % (n = 60), очаговые формы – в 3,4 % (n = 3). Максимальное число заболевших детей приходилось на июнь-август (77,4 %), с пиком в июне-июле.

Среди заболевших преобладали мальчики (73 %). Дети до 5 лет составили 6 % (n = 4), от 5 до 9 лет – 33 % (n = 22), от 10 до 14 лет – 60 % (n = 40), и 1 ребенок был старше 14 лет.

Трансмиссивный путь передачи инфекции через укус клещом наблюдался в 58 % случаев (n = 34), алиментарный путь (употребление не кипяченого коровьего или козьего молока) – в 27 % (n = 16); в 15 % случаев, возможно, имели место оба пути передачи. Не удалось выяснить путь передачи в 12 % случаев (n = 8). Необходимо отметить, что большинство заболевших (97 %) не были вакцинированы, экстренную специфическую профилактику КЭ получили лишь 52,9 ± 6,1 % детей (для сравнения, этот же показатель в 1998 г. был достоверно ниже: 20 % детей, $\chi^2 = 15{,}721$, $n = 1$, $p < 0{,}001$) [1]. Обследование клеща на вирусоформность проведено только в 18,2 % случаев, при этом положительный результат был получен у каждого второго.

Инкубационный период у больных КЭ колебался от 2 до 41 дней (в среднем составил 8,2 ± 1,2 суток). Наиболее часто (в 43,3 % случаев) инкубационный период длился до 10 дней.

Для лихорадочной формы КЭ у детей на территории УР с 2001 г. более характерно одноволновое течение. Только в 2004 г. был зарегистрирован 1 эпизод лихорадочной формы двухволнового течения (при наличии выраженного интоксикационного, общемозгового и умеренно выраженного менингеального синдромов, изменения в СМЖ отсутствовали). Во всех остальных случаях лихорадочной формы и во всех возрастных группах, повышение температуры варьировало от субфебрильных (37,1°С) до фебрильных (40,0°С) цифр. Средняя длительность лихорадки составила 5,3 ± 0,3 дня (минимум 2 дня, максимум 14 дней). Выраженность общеинтоксикационного синдрома во всех возрастных группах трактовалась как среднетяжелый. Общемозговой синдром был практически не выражен (у 8,7 % больных).

Для менингеальной формы, по нашим наблюдениям, более характерно двухволновое течение – 75 ± 6,5 % случаев (n = 45). При этом после первой лихорадочной волны (межволновый период) проходило в среднем 7,2 ± 0,4 дней (минимум 1 день, максимум 17 дней). Межволновый период чаще протекал на фоне полного клинического благополучия. Начало второй лихорадочной волны сопровождалось появлением неврологической симптоматики. Необходимо отметить, что общеинтоксикационный синдром был выражен во всех возрастных группах: температура фебрильная, продолжительностью 7,1 ± 1,1 дней (минимум 2, максимум 13 дней). Одновременно был выражен и общемозговой синдром: головная боль (сильная – у 25,6 % больных, умеренная – у 72,1 % больных), светобоязнь, головокружение. Из менингеальных симптомов наиболее часто наблюдались ригидность мышц затылка (70,2 % больных) и симптом Кернига (70,2 ± 6,8 % больных). Нечеткая очаговая симптоматика в виде горизонтального нистагма (40,4 % больных), сглаженности носогубной складки (23,4 %), девиации языка (19,2 %) имела быструю обратную динамику.

Изучение особенностей клинического анализа крови при менингеальной форме КЭ показало, что у большинства больных (87,2 %) в первые дни болезни появлялся лейкоцитоз (среднее значение – $11{,}1 \times 10^9$/л) со сдвигом формулы влево (72,3 %) и ускоренное СОЭ (среднее значение – 22 мм/час). У всех детей были изменения в СМЖ: наиболее часто (59,6 %) плеоцитоз – менее 100 кл в 1 мкл, реже (34 %) – до 300 кл в 1 мкл, и только в 3 случаях – плеоцитоз был больше 300 кл в 1 мкл. Чаще плеоцитоз сопровождался повышением уровня белка и носил лимфоцитарный характер.

Очаговые формы КЭ (n = 3) за последние 8 лет встречались только в 2000-2001 гг. При этом очаговая симптоматика возникла в конце первой лихорадочной волны (n = 2), и в 1 случае – на фоне второго подъема температурной кривой.

ВЫВОДЫ:

1. Среди клещевых нейроинфекций у детей на территории УР ведущее место принадлежит вирусному клещевому энцефалиту (42,8 %) и иксодовому клещевому боррелиозу (52,4 %). В последние годы отмечается рост безэритемных форм ИКБ, которые необходимо дифференцировать с менингеальными формами КЭ.
2. Лихорадочная форма КЭ у детей Удмуртской Республики на сегодняшний день характери-

зуется среднетяжелым течением и отсутствием двухволновой температурной кривой. Общеинтоксикационный синдром выражен умеренно, общемозговые проявления встречаются редко.

3. Менингеальная форма КЭ характеризуется типичным вариантом течения (выражен общеинтоксикационный, общемозговой, менингеальный и ликворологический синдромы), наличием двухволновой температурной кривой (неврологическая симптоматика в 75,1 % случаев появляется на второй волне). Возникающая в ряде случаев (40,4 %) нечеткая очаговая симптоматика имеет быструю обратную динамику.
4. За последние годы, на фоне увеличения заклещевленности (1987 г. – 16,7 фл/км, 2007 г. – 45,1 фл/км) и удлинения эпидсезона, отмечается снижение заболеваемости КЭ среди детей (2000 г. – 88,4; 2007 г. – 3,16 на 100000 населения).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Клещевой энцефалит (патогенез, клиника, диагностика, лечение): пособие для врачей /под ред. Н.В. Скрипченко. – СПб., 2005. – 64 с.
2. Учайкин, В.Ф. Руководство по инфекционным болезням /В.Ф. Учайкин. – ГЭОТАР-Медиа, 2001. – 795 с.
3. Иванова, Г.П. Клещевой энцефалит /В кн.: Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. – М.: Медицина, 2004. – С. 92-125.
4. Природноочаговые инфекции у детей //Матер. Респ. конф. – Ижевск, 1999. – 85 с.
5. Моргацкий, Н.В. Клинические особенности спорадического клещевого энцефалита у детей на территории Северо-Западного региона /Н.В. Моргацкий, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова //Детские инфекции. – 2006. – № 1. – С. 24-29.

ПОПОННИКОВА Т.В., ВАХРАМЕЕВА Т.Н., ГАЛИЕВА Г.Ю.
Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово

ИЗМЕНЕНИЯ КИСЛОРОДЗАВИСИМОЙ БИОЦИДНОСТИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПРИ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА У ДЕТЕЙ

Исследованы кислород зависимая биоцидность и морфологические особенности нейтрофильных гранулоцитов у 48 детей с сочетанной инфекцией клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза. При менингеальной и лихорадочной формах сочетанной инфекции выявлена максимальная мобилизация биоцидного потенциала лейкоцитов, более выраженная в сравнении с моно-инфекциями. Наиболее тяжелое течение сочетанной инфекции в виде менингоэнцефалита развивалось на фоне угнетения функциональной активности нейтрофилов в остром периоде болезни, что проявлялось снижением резервов биоцидности. Изменения биоцидной активности лейкоцитов коррелировали с их морфологическими особенностями – степенью адгезивной активности и насыщенностью цитоплазмы азурофильными, базофильными и метахроматически окрашивающимися гранулами. Степень биоцидности лейкоцитов, а также их биоцидный резерв в остром периоде и в динамике заболевания, играет существенную роль в формировании клинической картины и исхода сочетанной инфекции. Чем быстрее истощается флогогенный потенциал нейтрофилов и снижается резерв их биоцидности, тем тяжелее течение болезни и более вероятно формирование менингоэнцефалита.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, лейкоциты.

Oxygen-dependent microbicidal activity and morphological characteristics of blood leukocytes in mixed infection of tick-borne encephalitis and borreliosis in children were researched. Oxygen-dependent microbicidal activity in patients with mixed infection was more manifested than in patients with tick-borne encephalitis or borreliosis, especially with the meningeal form. The test results of clinical peculiarities and leukocytes morphilogical characteristics appeared to be correlating. Leucocyte function activity in meningoencephalitis decreased. Oxygen-dependent microbicidal activity and leukocyte functional potencial in the acute period plays an important part both in arranging clinical manifestations and the final of the disease.

Проблеме микст-инфекций (МИ), передающихся иксодовыми клещами, в настоящее время придается особое значение в связи с их широким распространением и выраженной тяжестью клинических проявлений [1]. Исследования последних лет сформировали преставление об этиологии, патогенезе и клинике наиболее распространенных клещевых инфекций, протекающих с поражением нервной системы – КЭ и ИКБ [1, 2]. Особенности реактивности организма при одновременном инфицировании вирусом КЭ и Borreliae burgdorferi, значение других факторов в патогенезе МИ, формировании ее клинической картины и исхода находятся на начальной стадии изучения [1, 3]. Этим обусловлены известные сложности в диагностике, этиологической идентификации и выборе оптимальных вариантов терапии [2, 4]. При любой инфекции тяжесть течения зависит от степени выраженности воспалительных реакций и активности их ключевого звена – лейкоцитов [5, 6, 7]. Определение уровня биоцидности клеток-эффекторов воспаления позволяет с уверенностью судить о воспалительном процессе в целом и, следовательно, развитии самого заболевания [8, 9].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью изучения функциональной активности нейтрофилов использовался спонтанный НСТ-тест (сНСТ-тест). Реакция основана на восстановлении нитросинего тетразолия до нерастворимой формы – диформазана, который откладывается в виде гранул внутри и на поверхности фагоцитов. Количество выпавшего диформазана служит критерием интенсивности реакции. Для проведения теста 0,025 мл раствора нитросинего тетразолия (НСТ) и 0,025 мл раствора Хэнкса (pH 7,2) добавляли в 0,05 мл венозной крови больного, инкубировали в течение 30 мин. при 37°С. Для про-

ведения индуцированного НСТ-теста (иНСТ) использовали 0,1 % раствор зимозана. После инкубации смесь наносили на предметные стекла. Фиксированные мазки красили кармином. При микроскопии вычисляли процентное содержание нейтрофилов, содержащих в цитоплазме темно-синие гранулы диформазана, на 100 клеток. СНСТ-тест и иНСТ-тест определяли на 2-4 и 16-18 сутки заболевания. Результат выражался в процентах диформазан-позитивных нейтрофилов на 100 нейтрофилов, либо в индексах стимуляции (ИС). ИС рассчитывался отношением показателей иНСТ и сНСТ-тестов.

НСТ-тест отражает один из самых основных и самых активных механизмов биоцидности лейкоцитов — кислородзависимый. Тест определяет итоговую реакцию одной из ключевых ферментативных систем, ответственных за цитотоксический потенциал лейкоцитов, за счет вырабатываемых ими активных форм кислорода, а их дополнительная стимуляция выявляет функциональные резервы биоцидности клеток. Поэтому результаты, получаемые при постановке НСТ-теста, достоверно отражают не только сам процесс повреждения, но и динамику его развития и исход [3, 8, 10].

Исследования проведены у 48 больных с иммунологически подтвержденной МИ в возрасте от 1 до 15 лет. Из них, в 11 случаях МИ протекала в лихорадочной форме, в 26 — менингеальной, в 11 — менингоэнцефалитической.

Морфологическое исследование препаратов периферической крови у данных больных проводилось в динамике заболевания (острый период, период ранней рековалесценции). Фиксация и окраска мазков крови проводилась по методике А.Г. Михеева (АС № 1192286). Степень насыщенности цитоплазмы нейтрофилов базофильными, азурофильными и метахроматически окрашивающимися гранулами. Характер взаимоотношений нейтрофилов с окружающими форменными элементами определялся степенью адгезивности [11]: 0 — контуры цитоплазмы не соприкасаются с другими клетками; 1 — контакт с двумя-тремя эритроцитами, контуры цитоплазмы при этом не изменены; 2 — нейтрофил окружен эритроцитами, контуры его цитоплазмы неровные, концентрация гранул по периферии повышена; 3 — клетка плотно окружена эритроцитами, контуры ее цитоплазмы значительно деформированы, конгруентны поверхностям эритроцитов, по периферии определяется повышенная концентрация гранул. Результаты исследований оценивались в сравнении с морфологической картиной периферической крови контрольной группы, которую составили 30 здоровых детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование биоцидной активности у больных МИ показало значительную вариабельность спонтанного и индуцированного НСТ-тестов, индекса стимуляции и динамики данных показателей в зависимости от клинической формы и особенностей течения заболевания.

При лихорадочной форме МИ отмечено повышение биоцидности нейтрофилов в разгар клинических проявлений, что проявлялось повышением с-НСТ-теста до 8,1 ± 0,3 %. Показатель и-НСТ-теста составлял, в среднем, 41,4 ± 3,4 %, а ИС — 4,7, что свидетельствовало о существенном резерве биоцидности нейтрофильных гранулоцитов, несмотря на их активацию с первых дней болезни.

Уровень с-НСТ-теста коррелировал с продолжительностью лихорадочного периода и среднемаксимальной температурой тела ($r = 0,7$, $p < 0,05$; $r = 0,6$, $p < 0,05$) и объективно отражал степень выраженности общеинфекционных проявлений у большинства больных.

Сопоставление результатов с-НСТ-теста с морфологическими особенностями нейтрофилов выявил корреляцию показателей с-НСТ-теста и количества клеток с повышенным содержанием азурофильных, базофильных и метахроматически окрашивающихся гранул ($r = 0,8$, $p < 0,05$), а также со степенью повышения адгезивной активности ($r = 0,7$, $p < 0,05$).

По мере регресса симптомов общей интоксикации, наблюдалось снижение с-НСТ-теста до 6,1 ± 0,1 % ($p < 0,05$), которое сопровождалось восстановлением резерва биоцидности в виде возрастания показателя и-НСТ-теста до 46,8 ± 3,3 %. Индекс стимуляции также возрастал, составляя, в среднем, 6,6 ± 0,2 ($p < 0,05$).

У 5 больных лихорадочной формой СИ отмечались исходно очень низкие значения с-НСТ-теста. При этом индуцированная активность лейкоцитов была крайне высокой, что свидетельствовало о их высокой потенциальной биоцидности. В динамике показатели с-НСТ и и-НСТ-тестов выравнивались с таковыми у большинства больных лихорадочной формой МИ, что сопровождалось достаточно быстрым регрессом общеинфекционных проявлений и выздоровлением во всех случаях.

Сопоставление клинического течения заболевания и рассматриваемого варианта динамики биоцидности нейтрофилов позволяет расценивать его как прогностически благоприятный критерий. У детей раннего возраста отмечалась наиболее выраженная активация биоцидной активности нейтрофилов с первых дней заболевания в сочетании с выраженной температурной реакцией ($r = 0,6$, $p < 0,05$).

Сравнительный анализ показателей НСТ-теста и их динамики при соответствующих клинических формах КЭ и ИКБ выявил закономерно максимальную мобилизацию биоцидного потенциала при МИ, в отличие от моно-инфекций. Так, при

лихорадочной форме КЭ в остром периоде с-НСТ-тест составлял 5,7 ± 0,2 %, что меньше в сравнении с МИ ($p < 0,05$). ИНСТ был несколько ниже, чем при МИ, составляя, в среднем, 35,2 ± 2,5 % ($p > 0,05$), а ИС существенно превышал данный показатель при СИ, составляя 6,1 ± 0,4 ($p < 0,05$). В период регресса общеинфекционных проявлений с-НСТ-тест при лихорадочной форме КЭ незначительно снижался до 5,4 ± 0,2 %, а и-НСТ-тест повышался до 39,6 ± 2,6 %. Резерв биоцидности нейтрофильных гранулоцитов существенно повышался в динамике, что проявлялось ростом ИС до 7,8 ± 0,4 ($p < 0,05$).

При ИКБ в стадии ранней диссеминации с-НСТ-тест был выше, чем при лихорадочной форме КЭ, составляя, в среднем, 7,3 ± 0,8 % ($p < 0,05$), но несколько ниже, чем при МИ ($p > 0,05$). В период регресса общеинфекционного синдрома данный показатель приближался к нормальным значениям (6,05 ± 0,3). Показатели и-НСТ существенно не отличались от таковых при лихорадочной форме КЭ в соответствующие периоды, но были несколько ниже, чем при МИ, в среднем 37,1 ± 2,5 % в первые дни и 42,2 ± 2,4 % в период ранней реконвалесценции.

ИС в остром периоде составлял 6,7 ± 0,4, что значительно больше в сравнении с МИ ($p < 0,01$) и сопоставимо с данным показателем при лихорадочной форме КЭ. В период регресса общеинфекционных проявлений ИС при ИКБ повышался до 7,9 ± 0,5, что также сопоставимо с данным показателем при КЭ и выше, чем при МИ ($p < 0,05$).

Таким образом, динамика показателей с-НСТ, и-НСТ-тестов и ИС при лихорадочных формах МИ и моно-инфекций является однонаправленной и в полной мере соответствует клинической выраженности общеинфекционного синдрома. Однако степень напряженности кислородзависимой биоцидности и функциональный резерв нейтрофильных гранулоцитов при МИ и моно-инфекциях имели отличия. При МИ отмечалась закономерно более интенсивная реакция нейтрофилов в сравнении с КЭ и ИКБ. Выявленные корреляционные взаимосвязи показателей с-НСТ, степени адгезивной активности нейтрофилов и их насыщенности азурофильными, базофильными и метахроматически окрашивающимися гранулами свидетельствуют о единстве наблюдавшихся функциональных и морфологических изменений клеток.

При менингеальной форме МИ отмечено значительное возрастание биоцидности нейтрофильных гранулоцитов, что проявлялось увеличением показателей с-НСТ-теста до 13,8 ± 0,9 %, что в 1,7 раз больше, чем при лихорадочной форме. Выраженное увеличение биоцидности нейтрофилов в остром периоде менингеальной формы МИ коррелировало со среднемаксимальной температурой ($r = 0,67$, $p < 0,05$) и воспалительными изменениями спинномозговой жидкости (СМЖ). Показатели с-НСТ коррелировали со степенью адгезивной активности палочкоядерных нейтрофилов ($r = 0,7$, $p < 0,05$) и количеством клеток с повышенным содержанием гранул второго типа ($r = 0,6$, $p < 0,05$). Необходимо отметить, что максимальные значения показателей с-НСТ-теста и и-НСТ-теста выявлены у детей раннего возраста. Однако продолжительность лихорадочного периода и степень воспалительных изменений СМЖ при этом были минимальны, и регресс менингеальной симптоматики наступал быстрее, в сравнении с детьми более старшего возраста. Таким образом, склонность к гиперреакции прослеживалась тем отчетливее, чем меньше был возраст больных.

Индуцированный НСТ-тест возрастал до 48,8 ± 2,7 % ($p < 0,05$) в сравнении с лихорадочной формой, а ИС при этом значительно снижался – до 3,1 ± 0,3, что в 1,5 раза ниже, чем при лихорадочной форме ($p < 0,01$), и характеризует максимальную мобилизацию биоцидных ресурсов.

При повторном исследовании с-НСТ-тест снижался до 10,7 ± 0,5 % ($p < 0,05$), превышая данный показатель при лихорадочной форме в 1,76 раз. Следует отметить, что относительно высокие значения с-НСТ-теста в период ранней реконвалесценции менингеальной формы МИ часто соответствовали задержке санации СМЖ ($r = 0,7$, $p < 0,05$). Индуцированный НСТ-тест при повторном исследовании возрастал незначительно – до 53,8 ± 2,5 %. Однако, существенное возрастание показателей ИС – до 5,8 ± 0,3, что в 1,8 раз больше в сравнении с острым периодом, характеризовало восстановление биоцидного потенциала нейтрофилов и соответствовало регрессу клинических симптомов.

Тенденция к максимальной мобилизации биоцидного потенциала отмечалась и при менингеальных формах моно-инфекций, однако выраженность их была меньше. Так, при менингеальной форме КЭ в остром периоде с-НСТ-тест был в 1,7 раз выше, чем при лихорадочной форме КЭ, составляя в среднем 9,5 ± 0,3 %, но значительно ниже, чем при МИ ($p < 0,01$). В динамике прослеживалась тенденция к нормализации данного показателя.

ИС в остром периоде был существенно ниже, чем при лихорадочной форме (4,5 ± 0,6, $p < 0,05$), но не снижался до уровня, отмеченного при МИ ($p < 0,05$). В динамике данный показатель возрастал до 6,4 ± 0,62, характеризуя восстановление биоцидного потенциала и соответствуя нормализации общего состояния. Динамика ИС коррелировала с регрессом воспалительных изменений СМЖ ($r = -0,6$, $p < 0,05$).

В случаях синдрома серозного менингита при ИКБ с-НСТ-тест повышался до 7,7 ± 0,8 %, что

в 1,8 раз меньше, чем при МИ ($p < 0,01$), и снижался в динамике заболевания. ИС составлял $5,9 \pm 0,4$ и впоследствии повышался до $7,0 \pm 0,3$.

Анализ биоцидности нейтрофилов при менингеальных формах МИ и моно-инфекций показал максимальную функциональную активность клеток в остром периоде МИ, которая отражалась в их морфологических особенностях. При этом изменения биоцидности коррелировали с воспалительными изменениями ликвора и клиническими проявлениями общеинфекционного синдрома. При моно-инфекциях биоцидная активность нейтрофильных гранулоцитов менее выражена, а ее резервы существенно не отличались от нормы. Динамика показателей функциональной активности нейтрофилов при менингеальных формах рассматриваемых инфекций однонаправленная и соответствует клиническому течению.

Несмотря на закономерно большую выраженность общеинфекционных, общемозговых и менингеальных проявлений при менингоэнцефалитической форме МИ, показатели биоцидности нейтрофилов были вариабельны. Функциональная активность нейтрофилов в первые дни болезни различалась в зависимости от тяжести общеинфекционного синдрома, воспалительных изменений СМЖ и обширности поражения головного мозга, что особенно отчетливо проявлялось при сравнении менингоэнцефалитических форм МИ и КЭ.

Так, показатель с-НСТ-теста в первые дни болезни варьировал от 2,6 (при ИС 7,5) до 12,7 (при ИС 2,0), составляя в среднем $8,35 \pm 1,37$, что значительно меньше, чем при менингеальной форме ($p < 0,05$) и сопоставимо с величиной с-НСТ-теста при благоприятно протекавшей во всех случаях лихорадочной форме. При этом наблюдалась относительно низкая адгезивная активность палочкоядерных нейтрофилов, несмотря на их насыщенность гранулами второго типа. С первых дней болезни отмечалось снижение резерва биоцидности нейтрофилов у большинства больных, что проявлялось относительно низкими показателями и-НСТ-теста — от 13,6 до 42,2 %, в среднем — $28,0 \pm 2,6$, что в 1,7 раз ниже в сравнении с менингеальной формой ($p < 0,01$) и в 1,5 раза ниже в сравнении с лихорадочной ($p < 0,01$).

ИС варьировал от 2,9 до 7,5, составляя в среднем $3,4 \pm 0,4$, что сопоставимо с данным показателем при менингеальной форме. Необходимо отметить, что, несмотря на значительные колебания с-НСТ-теста в разгар клинических проявлений, во всех случаях в динамике наблюдалось повышение данного показателя. При повторном исследовании он составлял, в среднем, $13,1 \pm 0,8$ %, в отличие от менингеальной и лихорадочной форм, при которых значения с-НСТ-теста снижались по мере регресса общеинфекционного синдрома и санации СМЖ. При этом и-НСТ-тест повышался незначительно ($p > 0,05$), составляя, в среднем, $31,0 \pm 2,4$, а у трех больных с изначально очень низкими значениями с-НСТ-тест оставался на прежнем уровне, что, вероятно, характеризует анергический вариант воспалительного процесса.

Быстрое истощение резерва биоцидности при менингоэнцефалитической форме МИ проявлялось и морфологическими особенностями клеток. Так, уже к концу первой недели болезни, на фоне выраженного синдрома интоксикации, количество нейтрофилов с повышенным количеством гранул второго типа снижалось до минимальных значений, а адгезивная активность клеток сохранялась на низком уровне на всем протяжении заболевания. Индуцированный НСТ-тест в динамике заболевания был в 1,7 раз ниже в сравнении с менингеальной формой ($p < 0,01$) и в 1,5 раза ниже в сравнении с лихорадочной ($p < 0,01$). Во всех рассматриваемых случаях отмечалось крайне тяжелое течение болезни с нарастающим отеком головного мозга в остром периоде на фоне умеренных воспалительных изменений ликвора смешанного или лимфоцитарного характера. У всех больных менингоэнцефалитической формой СИ в динамике отмечалось снижение ИС, который составлял $2,1 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), что в 2,7 раз ниже в сравнении с менингеальной формой и в 3,1 раз ниже в сравнении с лихорадочной.

Таким образом, высокие показатели с-НСТ-теста в сочетании с низким ИС в остром периоде с нарастанием значений с-НСТ-теста на фоне снижения ИС соответствовали неблагоприятному течению МИ. Наблюдавшийся вариант динамики биоцидности нейтрофилов при менингоэнцефалитической форме свидетельствует об отсутствии адекватной реакции нейтрофилов на стимулирующее воздействие медиаторов воспаления в сосудистом русле в условиях сочетанного развития КЭ и ИКБ. Выявленная динамика ИС характеризует быстрое истощение биоцидного потенциала нейтрофилов и, с учетом постоянства ее сочетания с тяжелым клиническим течением, может расцениваться как неблагоприятный прогностический критерий.

Угнетение биоцидной активности нейтрофилов при менингоэнцефалите в сравнении с менингитом наблюдалось и при КЭ. Показатель с-НСТ-теста в первые дни болезни составлял $6,9 \pm 1,2$ % ($p < 0,05$), но в динамике, в отличие от менингоэнцефалита при МИ, несколько снижался, составляя, в среднем, $6,2 \pm 0,3$ %. ИС был существенно выше, чем при МИ, и составлял $5,0 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), но в последующем снижался до $4,4 \pm 0,5$, характеризуя тенденцию к истощению биоцидного потенциала нейтрофилов, но оставаясь при этом в 2 раза выше, чем при МИ. В целом, стабилизация с последующей тенденцией к улучшению в этой подгруппе наступила у 82 % больных,

и рост ИС всегда свидетельствовал о стабилизации состояния и тенденции к более благоприятному прогнозу.

Проведенное исследование показало, что ИС, являясь интегральным показателем, объективно отражающим резервную биоцидную активность лейкоцитов [12], и характеризуя способность детского организма противостоять МИ, соответствует клиническим особенностям течения инфекции и позволяет их прогнозировать.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при МИ, в отличие от моноинфекций, происходит максимальная мобилизация биоцидного потенциала нейтрофильных гранулоцитов. При менингеальной форме МИ выявлена максимальная функциональная активность нейтрофилов и мобилизация биоцидного потенциала. Подобная, но менее выраженная, тенденция отмечалась и при менингеальных формах моно-инфекций, в отличие от лихорадочных форм.

Наиболее тяжелое течение МИ в виде менингоэнцефалита развивалось на фоне угнетения функциональной активности нейтрофилов в остром периоде болезни. Высокие показатели с-НСТ-теста в сочетании с низким ИС в остром периоде с нарастанием значений с-НСТ-теста на фоне снижения ИС соответствовали неблагоприятному течению МИ. Наблюдавшееся при менингоэнцефалитической форме МИ снижение ИС в динамике заболевания характеризует быстрое истощение биоцидного потенциала нейтрофилов и, с учетом постоянства ее сочетания с тяжелым клиническим течением, может расцениваться как неблагоприятный прогностический критерий.

Изменения биоцидной активности лейкоцитов коррелировали с их морфологическими особенностями — степенью адгезивной активности и насыщенностью цитоплазмы азурофильными, базофильными и метахроматически окрашивающимися гранулами. Выявленные взаимосвязи позволяют расценивать данные морфологические показатели как выражение особенностей функциональной активности клеток.

Степень биоцидности лейкоцитов, а также их биоцидный резерв в остром периоде и в динамике заболевания, в большинстве случаев, играют существенную роль в формировании клинической картины и исхода МИ. Чем быстрее истощается флогогенный потенциал нейтрофилов и снижается резерв их биоцидности, тем более возрастает вероятность формирования менингоэнцефалита, как наиболее тяжело и торпидно протекающей клинической формы МИ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит: руков. для врачей /Иерусалимский А.П. – Новосибирск, 2001. – 350 с.
2. Воробьева, Н.Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов /Воробьева Н.Н. – Пермь, 1998. – 136 с.
3. Elsbach, P. A reevaluation of the roles of the O2-dependent and O_2-independent microbicidal systems of phagocytes /Elsbach P., Weiss J. //Rev. Infect. Dis. – 1983. – V. 5, N.5. – P. 843-853.
4. Коренберг, Э.И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами /Коренберг Э.И. //Вестн. РАМН. – 2001. – № 11. – С. 41-45.
5. Бережная, Н.М. Нейтрофилы и иммунологический гомеостаз /Бережная Н.М. – Киев, 1988. – 192 с.
6. Мазинг, Ю.А. Нейтрофильные гранулоциты и система защиты организма /Мазинг Ю.А. //Арх. патол. – 1991. – № 9. – С. 70-73.
7. Маянский, А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге /Маянский А.Н., Маянский Д.Н. – Новосибирск, 1989. – 344 с.
8. Пигаревский, В.Е. Новое в клинико-морфологической оценке функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов /Пигаревский В.Е. /Клиническая морфология нейтрофильных гранулоцитов. – Л., 1988. – С. 3-11.
9. Elsbach, P. Oxygen-dependent and Oxygen-independent mechanisms of microbicidal activity of neutrophils /Elsbach P., Weiss J. //Immunol. Lrtt. – 1985. – V. 11. – P. 159-163.
10. Edwards, S.W. Biochemistry and physiology of the neutrophils /Edwards S.W. – Cambridge, 1994. – P. 299.
11. Бельченко, Д.И. Исследование аутороzеткообразования в циркулирующей крови /Бельченко Д.И. //Клин. лаб. диагн. – 1993. – № 3. – С. 58-62.
12. Маянский, Д.Н. Лекции по клинической патологии /Маянский Д.Н., Урсов И.Г. – Новосибирск, 1997. – 249 с.

РОМАНОВА А.Н., БОГАЙЧУК В.Н.
Челябинская государственная медицинская академия,
Детская клиническая больница № 8,
г. Челябинск

КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ У ДЕТЕЙ НА ЮЖНОМ УРАЛЕ (ПО МАТЕРИАЛАМ КЛИНИКИ НЕЙРОИНФЕКЦИИ)

Представленные материалы характеризуют особенности клинического течения и уровня заболеваемости клещевого энцефалита у детей на Южном Урале. По результатам 8-летнего проспективного наблюдения (111 случаев заболевания) отмечено преобладание неочаговых форм (лихорадочная, менингеальная) над очаговыми формами (менингоэнцефалитическая, энцефалитическая). Выявлены отличия клещевого энцефалита в Челябинской области от проявлений клещевых нейроинфекций Западного и Восточного регионов России по основному ядру патоклинических симптомов. Отмечена зависимость уровня заболеваемости от метеоусловий года.

Ключевые слова: клещевой энцефалит у детей, клещевой серозный менингит, менингоэнцефалит, очаговые формы клещевого энцефалита.

Presented data characterize peculiarities of the clinical course and incidence of tick-borne encephalitis in children in the South Urals. The findings of the eight year prospective study (111 cases) show the prevalence of non-focal forms of the disease (febrile, meningeal) versus the focal forms (meningoencephalitic, encephalitic). Tick-borne encephalitis in the Chelyabinsk region has been found to be different from the manifestations of the tick neuroinfection in the Western and Eastern regions of Russia as far as the main pathologic clinical manifestations are concerned. The morbidity rate was noted to depend on the meteorological conditions of the year.

Клещевой энцефалит (КЭ) в Челябинской области считается одной из основных природно-очаговых нейроинфекций. Многообразие клинических форм КЭ, инвалидизация после перенесенных очаговых форм, вероятность летальных исходов вызывают необходимость изучения распространенности и особенностей течения клещевой нейроинфекции в отдельном регионе. Это вызвано еще и тем, что Челябинская область граничит с областями, где также отмечается высокая заболеваемость КЭ (Свердловская, Пермская, республика Башкортостан). Заболеваемость КЭ в Челябинской области превышает среднюю по России в 8-10 раз. Ежегодно в лечебно-профилактические учреждения области обращаются по поводу укусов клещей 15-25 тысяч человек, дети из них составляют почти половину.

В последние годы отмечается явная тенденция миграции клещей в лесопарковую и дачные зоны вокруг городов и непосредственно в города. По данным наших наблюдений, до 15 % заболевших детей не выезжали из города. Дети г. Челябинска с подозрением на клещевой энцефалит направлялись в отделение нейроинфекций, а больные, находящиеся в тяжелом состоянии с клиникой менингоэнцефалита из любого района – в отделение реанимации детской клинической больницы № 8.

Целью нашей работы явился анализ клинического течения КЭ у детей в возрасте от двух до 14 лет в Челябинской области, что связано с наличием сохраняющихся особенностей клинических появлений КЭ в Западном и Восточном регионах России [1, 2, 3].

В течение 8 лет (2000-2007 гг.) в неврологической клинике наблюдалось 111 детей с клещевым энцефалитом. В трех наблюдениях с очаговыми формами КЭ отмечен летальный исход заболевания, в остальных случаях дети выписаны из отделения с выздоровлением.

Возрастной анализ показывает, что среди больных КЭ дети до трех лет составили 16,8 %, от трех до 14 лет – 83,2 %. В основном это были дети школьного возраста. Наши данные совпадают с возрастной характеристикой детей с КЭ по Западному региону РФ, где, согласно наблюдениям Цинзерлинга В.А. и Чухловой М.Л. (2005), пациенты в возрасте 4-7 лет составляли 25 %, а старше 8 лет – до 70 %. Максимальное число случаев КЭ зарегистрировано в 2002 г. и в 2005 г., которые отличались ранней и теплой весной и жарким, сухим летом, что, наряду с вирусофорностью клещей, способствовало раннему выходу и длительному периоду их активности.

Критерием для подтверждения клинического диагноза КЭ являлось достоверное четырехкратное нарастание титра антител при наличии уже в первом анализе иммуноглобулинов класса IgM. У 20,3 % детей с серологически подтвержденной кле-

щевой нейроинфекцией в анамнезе заболевания не было указаний на укус клеща.

При определении клинической формы заболевания мы пользовались общепринятым делением на неочаговые (лихорадочная и менингеальная) и очаговые (менингоэнцефалитическая, энцефалитическая, полиомиелитическая, полиоэнцефаломиелитическая и полирадикулоневритическая) формы [3, 4]. Лихорадочная форма встречалась в 36,1 % случаев. Самой частой клинической формой КЭ была менингеальная, она составила почти половину (49,5 %) от общего числа больных. Очаговые формы (менингоэнцефалитическая и энцефалитическая) составили 14,4 %. Следует отметить, что за весь анализируемый временной период не наблюдалось полиомиелитических и полирадикулоневритических форм заболевания.

Интоксикационный синдром наиболее четко был выражен при лихорадочной и менингеальной формах. Тяжесть инфекционно-интоксикационного синдрома у детей младшего возраста прямо зависела от преморбидного состояния ребенка: частые простудные заболевания, назофарингеальная и тонзиллярная хроническая патология, перенесенные черепно-мозговые травмы, перинатальные отягощения в анамнезе. Гипертензионный синдром был резко выражен у детей младшего возраста, у которых до болезни имел место гидроцефальный синдром. У детей старшего возраста явной зависимости тяжести течения КЭ с преморбидными состояниями не прослеживалось.

Лихорадка наблюдалась во всех случаях КЭ и сохранялась в среднем 5-6,5 дней. Гипертермия в 21 % случаев носила двухволновой характер, часто встречались катаральные проявления, конъюнктивиты и склериты. Головная боль была наиболее постоянным симптомом. У трети больных возникали тошнота, неоднократная рвота. Кроме того, постоянно отмечалась общая слабость, вегетативная и эмоциональная лабильность, на высоте лихорадки возникали миалгии и гиперестезия.

Серозный менингит развивался обычно на 3-4 сутки. Выраженные менингеальные симптомы наблюдались только у половины детей с менингеальной формой КЭ, несмотря на то, что в ликворе обнаруживались типичные для серозного менингита изменения. Имели свою особенность и менингеальные симптомы. Так, ригидность затылочных мышц редко была более чем на 1-3 см. Симптом Кернига также был умеренно выражен, но держался, как правило, дольше других менингеальных симптомов (не менее 4-6 суток). У маленьких детей в первые 3-5 суток диагностически ценным являлся симптом «посадки». Обязательным для постановки диагноза менингеальной формы КЭ являлось сочетание общеинфекционных, менингеальных проявлений с положительными иммуннодиагностическими тестами.

Следует указать, что при менингеальных формах не отмечено появления в дальнейшем очаговых церебральных осложнений. Дольше всего держались признаки внутричерепной дистензии, что сопровождалось астенизацией, вегетативными нарушениями, головной болью. Летальных исходов при менингеальных и лихорадочных формах не наблюдалось.

Дети с менингоэнцефалитической и энцефалитической формами КЭ в девяти случаях из 10 поступали в реанимационное отделение. При очаговых формах двухволновое течение имело место в 20 % случаев, и госпитализация производилась на второй волне, при утяжелении состояния. Типичными для этих форм КЭ были следующие патологические симптомы:

- нарушение сознания (от сомналенции до тяжелой комы);
- судороги генерализованные или парциальные, тонические или клонико-тонические;
- менингеальные симптомы средней и тяжелой степени выраженности;
- лимфоидный плеоцитоз в ликворе;
- парезы черепных нервов;
- парезы и параличи центрального характера;
- мозжечковые нарушения;
- умеренный амиостатический синдром с легким атетозом;
- сосудистая гипотония;
- гипоксические изменения миокарда на ЭКГ;

Следует отметить вариабельность клиники очаговых форм в зависимости от года заболевания. Так, наиболее тяжелые формы были в 2005 году, когда госпитализированы 13 больных с менингоэнцефалитической и энцефалитической формами, причем трех детей, поступивших из области в состоянии комы, спасти не удалось. Среди умерших один ребенок был в возрасте 1 года 1 месяца, у которого заболевание протекало остро, с высокой лихорадкой, почти без продромального периода и проявлялось судорогами и потерей сознания. Остальные 10 больных были успешно пролечены, произошло восстановление парезов и полная санация ликвора. Из стационара они выписаны с явлениями астенизации и умеренно выраженными проявлениями вегетативной дисфункции.

Следует отметить вариабельность очаговых проявлений КЭ в зависимости от года. Каждый год имеет свою характерную «визитку» очаговых проявлений. Например, в 2002 году это были экстрапирамидные гиперкинезы, в 2005 г. — тяжелые расстройства сознания, судороги. В этом же году у четырех детей наблюдались первично хронизированные формы с появлением симптомов кожевниковской эпилепсии. В 2007 году при очаговой форме в клинической картине превалировали мозжечковые расстройства.

Таким образом, мы можем констатировать, что клещевой энцефалит на Южном Урале является тяжелым трансмиссивным заболеванием, поскольку имеется естественный резервуар для иксодовых клещей. Неравномерность количества случаев заболевания по годам зависит от метеоусловий, но может реально снижаться при активной профилактической работе. Клиническая картина КЭ в Челябинской области имеет свои типичные черты. Очаговые формы имеют некоторые отличия от клинических проявлений КЭ Восточного региона. В своих основных клинических параметрах неочаговые формы КЭ близки к Северо-Западному региону РФ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Шаповал, А.Н. Клещевой энцефаломиелит /А.Н. Шаповал. – Л., 1980. – 176 с.
2. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит /А.П. Иерусалимский. – Новосибирск, 2001. – 359 с.
3. Клещевой энцефалит у детей: пособие для врачей /под ред. Н.В. Скрипченко. – СПб., 2006. – 80 с.
4. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы /В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. – СПб, 2005. – С. 299-312.

РУДАКОВ Н.В.
Омская государственная медицинская академия,
Омский НИИ природноочаговых инфекций
г. Омск

НОВЫЕ И ВОЗВРАЩАЮЩИЕСЯ ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫЕ ИНФЕКЦИИ И ПРОБЛЕМЫ ЭНДОЦИТОБИОЗА КЛЕЩЕВЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Природно-очаговые инфекции – экологическая особая группа, в которой можно выделить новые, ранее неизвестные, и возвращающиеся инфекции. Появление новых патогенов – отражение эволюции паразитарных систем. Обнаружение ранее неизвестных инфекций связано с увеличением контактов с очагами, улучшением диагностики, изменением экологии возбудителей. Применительно к возвращающимся инфекциям, особое значение имеют циклические изменения очагов, их антропическая трансформация, количественные и качественные изменения популяций возбудителей, сочетанность очагов. Оппортунистические возбудители могут манифестировать в условиях снижения популяционного иммунитета, а также в условиях одновременного или последовательного микст-инфицирования различными патогенами. Применительно к передаваемым иксодовыми клещами возбудителям, наиболее часто встречаются микст-инфекции «клещевой энцефалит – ИКБ», «ИКБ – гранулоцитарный анаплазмоз человека», «клещевой энцефалит – гранулоцитарный анаплазмоз человека».
Обсуждаются вопросы эндоцитобиоза, таксономии и эволюции. Анализ этих вопросов представлен на примере наиболее обширной и экологически разнообразной группы эндоцитобионтов эукариотических клеток беспозвоночных и позвоночных хозяев – микроорганизмов порядка Rickettsiales. Природно-очаговые инфекции являются классическим примером новых и возвращающихся инфекций, требующих всестороннего изучения с использованием комплекса эпидемиологических, клинических, экологических и лабораторных подходов.

Ключевые слова: природно-очаговые инфекции, экология, патогенность, эволюция.

Vector-borne infections are an ecological special group. New, earlier unknown and backing infections can be marked in this group. Newly appeared pathogens is a reflection of evolution of parasite systems. Foundation of the earlier unknown infections are caused by increasing of the contact with foci, improvement of diagnosing and vector ecology changes. Appliying to backing infections cyclic changes and anthropic transforma-tion of the foci, frequency and quality of changes of vector populations, fo-ci combinationing are especially important. Opportunistical vectors can manifest in conditions of decreasing population and in cases of simultaneous or consecutive mixed-infectioning because of different pathogens. As for tick-borne pathogens of mixed infections «TBE – borreliosis», «borreliosis – granulocitic human anaplasmosis», «TBE – granulocitic human anaplasmosis» they are the most frequent combinations.
Questions about endocitobiosis, taxonomy and evolution are discussed. Analysis of these questions is presented exampling the widest and ecologically variable group of endocitobionts of eucariotic cells of invertebrate and vertebrate hosts – Rickettsiales-like microorganisms. Vector-borne infections are a classical example of new and backing infections that should be investigated with using of complex epidemiologic, clinical, ecological and laboratory approaches.

Возрастающее антропогенное воздействие на экосистемы приводит к снижению популяционного иммунитета и изменению структуры региональной инфекционной патологии, прежде всего, за счет оппортунистической (условно-патогенной) микрофлоры.

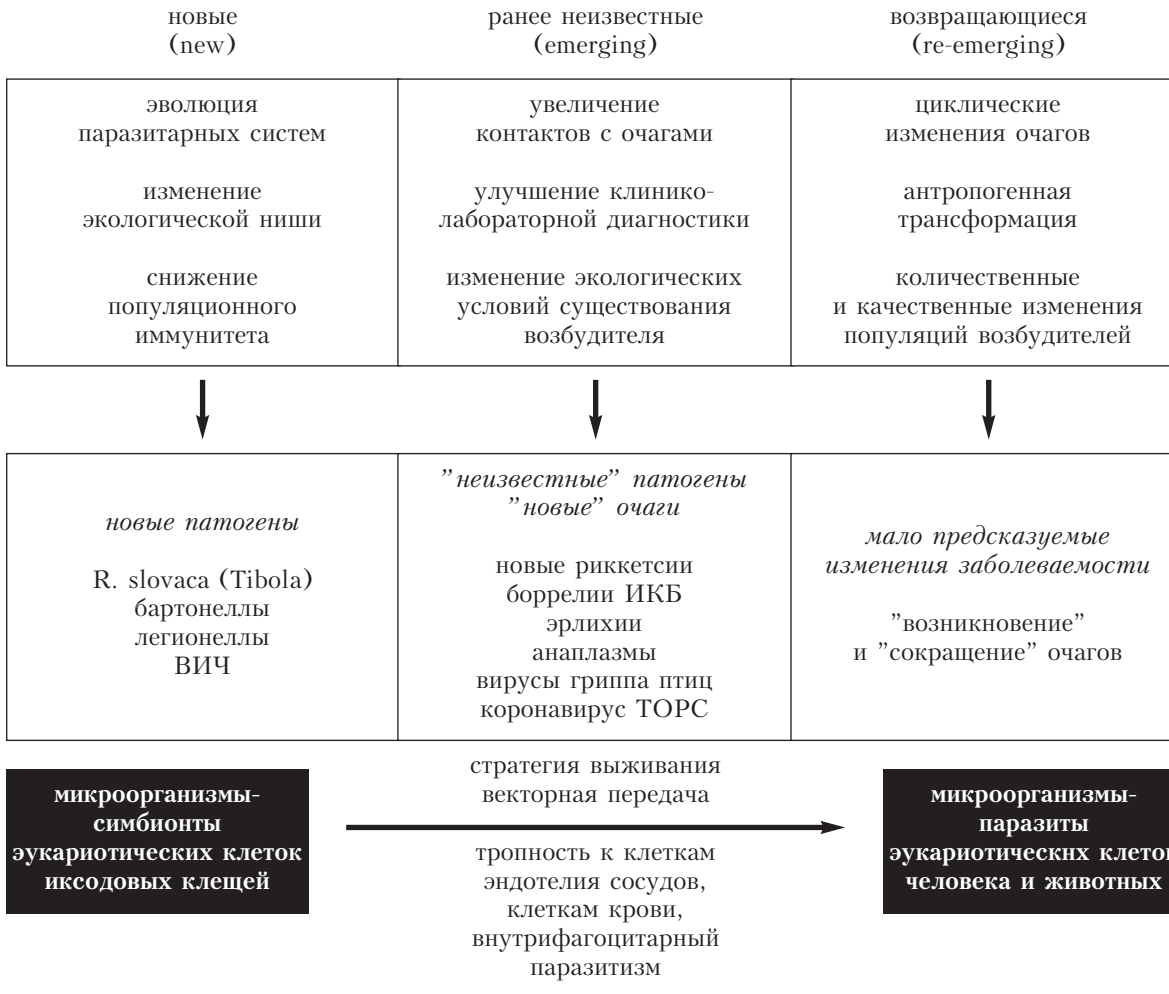
Природно-очаговые инфекции представляют особую группу заболеваний, при которых эпидемический процесс является лишь проекцией эпизоотической активности природных очагов, а человек является случайным звеном в цепи циркуляции возбудителя. Патогенность для человека не

является сколько-либо значимой для сохранения возбудителей природно-очаговых инфекций человека (ПОИЧ) как видов. Функционирование природных очагов этих инфекций обеспечивается саморегуляцией их паразитарных систем, в которой главенствующая роль принадлежит количественным и качественным изменениям (гетерогенности) популяций возбудителей — основе их высокой экологической пластичности и приспособляемости в составе паразитарных систем. Именно природная среда «выбрасывает» в среду обитания человека все новые патогенные микроорганизмы.

Среди природно-очаговых инфекций можно весьма условно выделить новые, ранее неизвестные и возвращающиеся (схема). Патогенность — гораздо более широко распространенное среди микроорганизмов явление, чем паразитизм. Не существует резкой грани между свободно живущими и паразитическими видами прокариотов по патогенности. У представителей этих двух групп имеется ряд общих характеристик, считающихся у паразитических видов факторами патогенности (адгезивные свойства, подвижность, капсулообразование, выработка ферментов и токсинов и др.). Факторы патогенности генетически детерминированы. Именно поэтому при изменении экологических условий существования многие виды свободно живущих микроорганизмов имеют преадаптации к паразитическому существованию и проявлению потенциала патогенности для теплокровных животных.

Особую группу среди них занимают прокариоты — эндоцитобионты эукариотических клеток. Отличия между ними касаются преимущественно степени их паразитизма, экологических микрониш, специфичности взаимосвязей микроорганизмов с определенными типами хозяев. В ряду «случайные → факультативные → облигатные паразиты» меняется не столько их микроэкологическое (эндосимбиотическое) отношение к эукариотическим клеткам, сколько типы и обязательность определенных хозяев.

Схема
Природно-очаговые инфекции



Применительно к природно-очаговым инфекциям симбионты более низкоорганизованных хозяев (их эукариотических клеток) могут менять экологическую нишу и адаптироваться к более высокоорганизованным хозяевам, в том числе (редко) к человеку (Rickettsia prowazekii). Между специфическими особенностями паразита и его экологическими характеристиками существуют определенные связи, детерминированные длительной коэволюцией сочленов паразитарных систем, в состав которых человек не входит.

Эндоцитобиоз микроорганизмов иксодовых клещей способствует их векторной передаче и паразитизму в эукариотических клетках хозяина. Векторный тип передачи и тропность к клеткам эндотелия сосудов или клеткам крови (гранулоциты, моноциты, эритроциты) способствует стратегии выживания этих микроорганизмов в организме хозяина. Полиадаптивность этих микроорганизмов является фактором, способствующим паразитированию в эукариотических клетках беспозвоночных (иксодовые клещи) и позвоночных животных. Патогенные для теплокровных животных клещевые микроорганизмы (эволюционно детерминированные паразиты) часто оказываются патогенными и для человека (патогенность при случайном паразитизме).

Наиболее изучены эндоцитобионты — патогены человека и животных, многие из которых (риккетсии, эрлихии, бартонеллы) являются возбудителями природноочаговых инфекций, имеют широкий круг эукариотических клеток-мишеней, часть из которых являются более или менее специфичными для отдельных групп микроорганизмов.

Наиболее обширную и экологически разнообразную группу прокариотических эндоцитобионтов эукариотических клеток безпозвоночных и позвоночных хозяев представляют микроорганизмы порядка Rickettsiales. Термин «риккетсии», введенный H. da Rocha-Lima (1916) [1], объединяет обширную группу грамотрицательных микроорганизмов, тесно связанных в своей жизнедеятельности с членистоногими. Порядок Rickettsiales объединяет α1-протеобактерии семейств Rickettsiaceae (рода Rickettsia и Orientia) и Anaplasmataceae (рода Anaplasma, Ehrlichia, Neorickettsia, Wolbachia) [2]. Среди микроорганизмов порядка Rickettsiales особое место занимают представители рода Rickettsia в связи с их эволюционным родством с митохондриями эукариотов. В составе рода выделяют две группы — клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ) и сыпного тифа (СТ).

Stothard and Fuerst [3], на основе анализа нуклеотидных последовательностей 16S rRNA гена, предлагают выделить предковую или «ancestral» группу, предшествующую разделению риккетсий на группы КПЛ и СТ. В соответствии с разработанными на основе определения нуклеотидных последовательностей генов критериями идентификации новых риккетсий [4] подтверждена видовая принадлежность 22 представителей рода Rickettsia.

К группе «предшественников» отнесены Rickettsia bellii и Rickettsia canadensis, к группе СТ — R. Prowazekii, возбудитель эпидемического, передаваемого вшами, сыпного тифа и болезни Брилля, и R.typhi, возбудитель эндемического (крысиного или блошиного) сыпного тифа, остальные 18 видов — к группе КПЛ. В их числе — R. rickettsii, R. conorii, R. sibirica, R. africae, R. slovaca, R. honei, R. japonica, R. australis, R. akari, R. felis, R. aeschlimannii, R. helvetica, R. massiliae, R. rhipicephali, R. montanensis, R. parkeri, R. peacockii, R. heilongjiangii. Среди них патогенность для человека не установлена только у R. massiliae, R. Montanensis и R. peacockii.

Экологической микронишей представителей рода Rickettsia служит цитоплазма, для ряда из них (риккетсии группы КПЛ) — ядро эукариотической клетки, где они размножаются свободно, без окружения паразитофорной вакуолью. Экологические особенности риккетсий обусловлены их облигатным внутриклеточным паразитизмом с широким кругом филогенетически далеко отстоящих друг от друга хозяев — кровососущих членистоногих и их теплокровных прокормителей — грызунов, насекомоядных, сумчатых, копытных и других млекопитающих и птиц [5].

Риккетсии и риккетсиоподобные микроорганизмы распространены среди членистоногих, в том числе у вшей, блох, комаров, клопов, а также иксодовых клещей. Принято считать эту группу эндосимбионтами, находящимися в мутуалистических отношениях с хозяевами-членистоногими. Высокая адаптация к организму членистоногих риккетсий, в том числе патогенных для позвоночных животных, позволяет рассматривать их в качестве первичных хозяев риккетсий. Многие виды риккетсий патогенны для человека и животных, что определяет их медицинское и ветеринарное значение [5-8].

Риккетсии имеют широкий диапазон патогенности и могут быть разделены на три группы — классические патогены, новые патогены и симбионты эукариотических клеток, преимущественно насекомых [9]. К классическим патогенам относят представителей группы СТ (R. prowazekii, R. typhi), три наиболее значимых представителя группы КПЛ с широким географическим распространением и высоким уровнем заболеваемости — R. rickettsii (возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор), R. conorii (возбудитель марсельской лихорадки), R. sibirica (возбудитель клещевого сыпного тифа, клещевого риккетсиоза), а также R. australis, R. japonica, R. akari.

Вторая группа (новые патогены) включает R. slovaca, R. helvetica, R. honei, R. africae, R. si-

birica subsp. mongolotimonae, R. felis, R. aeschlimannii, R. canadensis, R. hulinii, R. heilongjiangensis, R. parkeri, R. raoultii sp.nov. Заболеваемость инфекциями, вызванными ими, связана с увеличением контактов населения с природными очагами, часто на фоне снижения иммунной резистентности.

Наибольший интерес представляют риккетсии, не относящиеся к группам КПЛ и СТ, среди которых недавно описаны эндоцитобионты эукариотических клеток насекомых — Adalia bipunctata bacteria (AB bacterium), Adalia decempunctata bacterium (AD bacterium), Pea Aphid rickettsia (PAR), которые филогенетически тесно связаны с R. canadensis и R. bellii. Биологические функции представителей этой группы изучены недостаточно. Уникальность этой группы заключается в том, что они занимают экологические ниши как среди питающихся кровью, так и среди некровососущих насекомых [9].

Риккетсии группы КПЛ — клещевые микроорганизмы с эффективной трансовариальной и трансфазовой передачей. Основными хозяевами риккетсий этой группы являются клещи родов Dermacentor, Rhipicephalus, Haemaphisalis, Ixodes, Amblyomma. Наибольшее значение в циркуляции патогенных для человека и непатогенных риккетсий принадлежит клещам родов Dermacentor (R. sibirica, R. slovaca, R. rickettsii, R. japonica, R. paecockii, R. montanensis, R. bellii, RpA4, DnS14, DnS28) и Rhipicephalis (риккетсии генокомплекса R. conorii, strain S, R. massiliae, Bar29, R. rhipicephali), которые относятся к одному подсемейству Rhipicephalinae [9].

Независимо от того, в какой части паразитарной системы находится основная часть популяции возбудителя — гостальной (например, в условиях двухчленной паразитарной системы «возбудитель — теплокровное»), векторной (в условиях трехчленных паразитарных систем многих облигатно-трансмиссивных инфекций) или внеорганизменной (при сапронозах), основной экологической особенностью прокариотов-эндосимбионтов остается их паразитирование в эукариотических клетках, в том числе в условиях внешней среды (в простейших).

С позиций эволюционного перехода свободно живущих (сапрофитических по характеру питания) микроорганизмов к паразитизму в эукариотических клетках наиболее древними и более зависимыми от хозяина представляются двухчленные паразитарные системы, наиболее оптимальные с позиций экологии микроорганизмов — симбиотические (мутуалистические) отношения «прокариот — эукариот». Хозяинная зависимость делает таких возбудителей более уязвимыми в плане сохранения биологических видов. Имеется мало примеров природноочаговых инфекций с двухчленной паразитарной системой — лептоспирозы, хантавирусные инфекции. Для многих из них закономерно сохранение связи с внешней средой (внеорганизменные популяции возбудителей сапронозов).

Условия существования микроорганизмов в условиях трехчленных паразитарных систем представляются более устойчивыми и постоянными. Наиболее совершенны механизмы взаимной адаптации у симбионтов беспозвоночных, например иксодовых клещей, что определяется близкой к 100 % трансовариальной передачей. Для клещевых патогенов характерны меньшая трансовариальная передача, эффективная горизонтальная передача и увеличение количества микроорганизмов после кровососания (реактивация). Размножение и персистенция у прокормителей способствуют чередованию двух- и трехчленных паразитарных циклов у некоторых трансмиссивных возбудителей.

В условиях техногенного воздействия существенно снижается популяционный иммунитет. В результате этого некоторые, считавшиеся не имеющими медицинского значения, микроорганизмы вызывают новые инфекционные заболевания, т.е. становятся патогенами (оппортунистические природно-очаговые инфекции, например вызываемая R. slovaca лимфоаденопатия — Tibola, бартонеллезы, моноцитарный эрлихиоз, гранулоцитарный анаплазмоз человека и др.).

Оппортунистические возбудители могут также манифестировать в условиях одновременного или последовательного микст-инфицирования различными патогенами. Применительно к передаваемым иксодовыми клещами возбудителям, наиболее часто встречаются микст-инфекции «клещевой энцефалит — ИКБ», «ИКБ — гранулоцитарный анаплазмоз человека», «клещевой энцефалит — гранулоцитарный анаплазмоз человека». Вероятно, в аналогичных условиях могут манифестировать риккетсии с не установленной ранее патогенностью для человека (R. slovaca, R. raoultii, R. tarasevichae и другие), что требует специального изучения.

Наиболее многочисленна группа «новых» — неизвестных старых природноочаговых инфекций. «Новыми» считали в начале изучения такие распространенные и имеющие длительную историю существования и значимость нозологические формы, как клещевой энцефалит, клещевой риккетсиоз, иксодовые клещевые боррелиозы и многие другие. В настоящее время к ним можно отнести анаплазмозы, бартонеллезы. Выявление «новых» нозологических форм связано с целым рядом причин, в том числе с увеличением контактов населения с природными очагами при хозяйственном освоении территорий и, соответственно, увеличением заболеваемости, улучшением клинико-лабораторной диагностики новых инфекционных заболеваний.

Несомненный практический интерес представляют возвращающиеся инфекции. Природно-очаговые инфекции характеризуются цикличностью эпизоотического процесса, имеющего сложный генез и определяющегося комплексом природных факторов. В соответствии с циклами эпизоотической активности, меняется и эпидемическая ситуация, т.е. наблюдаются периоды с возвращающимся высоким уровнем заболеваемости. Однако, наряду с циклическими изменениями активности природных очагов, отмечаются их антропогенная трансформация, изменение экологических условий существования паразитарных систем в результате деятельности человека. Часть факторов может обуславливать снижение заболеваемости (вакцинация, акарицидные, дератизационные, инсектицидные мероприятия и др.), другие факторы могут существенно увеличивать эпизоотическую активность очагов (ослабление хозяйственного использования территорий в период войн способствует росту численности грызунов и клещей, развитие туризма и ряда видов хозяйственной деятельности способствует увеличению контактов с природными очагами). Однако многие факторы, влияющие на заболеваемость природно-очаговыми инфекциями, изучены недостаточно. Наиболее слабым звеном изучения природных очагов является оценка количественных и качественных изменений популяций возбудителей, несомненно, влияющих на изменения эпизоотической активности очагов. Между тем, гетерогенность популяций — один из важнейших факторов, обеспечивающих пластичность возбудителей природно-очаговых инфекций, их приспособляемость к меняющимся условиям существования, изменения вирулентных свойств циркулирующих штаммов возбудителей.

В последние годы произошел существенный рост заболеваемости многими природно-очаговыми инфекциями, прежде всего, передаваемыми иксодовыми клещами — клещевым энцефалитом, клещевым риккетсиозом и другими. В глобальном плане это связано с существенными изменениями экологических условий существования возбудителей в современных хозяйственно-бытовых условиях, однако конкретные причины роста заболеваемости не нашли объективного ответа, что затрудняет проведение адекватных предупредительных мероприятий. В определенной мере это связано с отсутствием мониторинга за количественными и качественными изменениями популяциями возбудителей, а также слабой разработанностью методов оценки специфической невосприимчивости населения.

Приведем лишь некоторые примеры наличия природных циклов у возбудителей в настоящее время «антропонозных» инфекций. Птиц считают первичными и основными хозяевами вирусов гриппа А, у которых, в отличие от человека, распространены вирусы со всеми известными типами гемагглютинина и нейраминидазы. У обезьян в Африке выявлены вирусы, близкие ВИЧ-2 и вирусу оспы человека. В США описан не связанный с человеком и его моноксенным паразитом платяной вошью, природный цикл возбудителя сыпного тифа — Rickettsia prowazekii. В такой цикл вовлечены белки-летяги Glaucomys volans и беличьи вши Neohaematopinus scuiropteri.

Природно-очаговые инфекции являются классическим примером новых и возвращающихся инфекций, требующих всестороннего изучения с использованием комплекса эпидемиологических, клинических, экологических и лабораторных подходов. Только при таком комплексном и всестороннем подходе возможно получение достоверных данных, отражающих закономерности распространения и эпидемического проявления новых, неизвестных старых и возвращающихся старых природно-очаговых инфекций.

ЛИТЕРАТУРА:

1. da Rocha-Lima, H. Zur Aetiologie des Fleckfiebers /da Rocha-Lima H. //Zbl. allg. Path. – 1916. – N 27. – P. 45-50.
2. Reorganization of genera in families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickeesiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia, and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HGE agent' as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila /Dumler J.S., Barbet A.F., Bekker C.P. et al. //Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2001. – V. 51. – P. 2145-2165.
3. Stothard? D.R. Evolutionary analysis of spotted fever and typhus groups of Rickettsia using 16S rRNA gene sequences /Stothard D.R., Fuerst P.A. //Syst. Appl. Microbiol. – 1998. – N 18. – P. 52-61.
4. Gene Sequence-Based Criteria for Identification of New Rickettsia Isolates and Description of Rickettsia heilongjiangensis sp.nov. /Fournier P.-E. et al. //J. Clin. Microbiol. – 2003. – V. 41, N 12. – P. 5456-5465.
5. Эпидемиологические и экологические аспекты риккетсиозов В кн.: Проблемы инфектологии /Тарасевич И.В., Боев Б.В., Висмэн Ч.Л. и др. /под ред. С.В. Прозоровского. – М., 1991. – С. 367-381.
6. Рудаков, Н.В. Клещевой риккетсиоз /Рудаков Н.В., Оберт А.С. – Омск, 2001. – 120 с.
7. Балашов, Ю.С. Кровососущие членистоногие и риккетсии /Балашов Ю.С., Дайтер А.Б. – Л., 1973. – 251 с.
8. The tick-borne rickettsiae of the spotted fever or tick typhus group //Ecological relationships and evolution of the rickettsiae /Marchette N., Stiller D. eds. – V. 1. – Boca Raton, Fla: CRC Press, 1982. – P. 75-112.
9. Ecology and epidemiology of spotted fever group rickettsiae and new data from their study in Russia and Kazakhstan /Rudakov N.V., Shpynov S.N., Samoilenko I.E., Tankibaev M.A. //Ann. NY Acad. Sci. – 2003. – V. 990. – P. 12-24.

РУДАКОВА С.А.
Омский НИИ природно-очаговых инфекций,
г. Омск

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ИКСОДОВЫМИ КЛЕЩАМИ В ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

The results of differential express diagnosis of tick pathogens in off taken vectors and persons testity the effectiveness of the preventive tactics.

Наличие сочетанных природных очагов клещевых инфекций увеличивает риск заражения людей одновременно несколькими патогенами, усложняет их диагностику и профилактику, требует комплексного подхода.

Большой опыт по профилактике клещевых инфекций накоплен в лаборатории клещевых боррелиозов и паразитозов Омского НИИ природно-очаговых инфекций. В работе используется принцип комплексной экспресс-индикации возбудителей в снятых с людей иксодовых клещах и специфической профилактики, в зависимости от результатов исследования. Разработаны алгоритмы проведения диагностических и профилактических мероприятий в отношении комплекса клещевых инфекций.

В работе используется принцип дифференциальной экспресс-диагностики зараженности клеща, напавшего на человека, и рекомендации вида специфической профилактики, в зависимости от результатов исследования на антиген вируса КЭ (ИФА), боррелии (ПЦР), риккетсии (ПЦР), эрлихии/анаплазмы (ПЦР), бабезии (ПЦР).

С целью усовершенствования тактики проведения экстренных диагностических и профилактических мероприятий в отношении лиц, обратившихся по поводу присасывания иксодовых клещей, было проведено изучение инфицированности различными патогенами клещей, снятых с людей, а также биологических материалов (кровь, кожных биоптатов) этих лиц.

При исследовании клещей I. persulcatus и крови лиц, подвергшихся укусам переносчиков этого вида, установлено: уровни вирусофорности клещей вирусом КЭ и антигенемии у людей составили 38,2 ± 2,8 % и 38,1 ± 2,8 %, соответственно. Частота выявления боррелий в клещах I. persulcatus и крови людей методом ПЦР составили 23,5 ± 2,4 % и 2,6 ± 0,9 %, соответственно. Полученные результаты подтверждают данные о различной локализации возбудителей в начальной стадии инфекционного процесса в организме человека. Так, при КЭ вирус быстро проникает в кровь, когда как при клещевом боррелиозе возбудитель в первые дни локализуется в кожных покровах в области присасывания клеща и в крови не обнаруживается. Это подтверждают положительные результаты исследования кожных биоптатов в ПЦР, полученных у лиц, в снятом клеще у которых обнаруживали боррелии. Выявлены микст-инфицированные переносчики, зараженные вирусом КЭ и боррелиями одновременно, они составили 5,9 %.

При тестировании клещей I. persulcatus на зараженность риккетсиями, анаплазмами/эрлихиями и бабезиями получены следующие результаты: уровень инфицированности риккетсиями составил 23,5 ± 6,2 %, причем в 11,8 ± 3,2% случаев риккетсии обнаруживали одновременно в сочетании с другими патогенами (с вирусом КЭ – в 5,8 ± 2,5 %, с боррелиями – в 8,9 ± 2,8 %, с анаплазмами и эрлихиями – в 5,9 ± 2,5 %). Анаплазмы и эрлихии выявляли в 35,3 ± 7 % исследованных переносчиков и в 14,7 ± 3,3 % – без сочетания с другими возбудителями. Одновременно с боррелиями, анаплазмы и эрлихии обнаруживали в 5,9 ± 2,5 % случаев, сочетаний с вирусом КЭ выявить не удалось. Бабезий детектировали только в одном клеще, в сочетании с анаплазмами и эрлихиями (2,9 + 1,9%).

Анализ полученных результатов исследований снятых клещей I. persulcatus и биологических материалов людей позволяет сделать вывод о высокой эпидемической значимости зараженности клещей I. persulcatus вирусом КЭ, по сравнению с другими возбудителями. Уровни инфицированности снятых переносчиков боррелиями также имеют существенное значение риска заражения людей этими возбудителями. Риккетсии, анаплазмы и эрлихии, бабезии, вероятно, имеют меньшее значение в инфицировании населения Омской области.

При исследовании клещей D. reticulatus получены следующие результаты: в ИФА антиген вируса комплекса КЭ выявляли в 21,4 ± 2,6 % случаев, при этом в крови пациентов с положительными результатами исследования снятых клещей обнаруживали антиген вируса только в 10,7 ± 3,2 %. Часть проб, содержащих антиген вируса КЭ в ИФА, исследованы в дальнейшем в ОТ-ПЦР, но

положительные результаты получены не во всех случаях. Специфичность ОТ-ПЦР определяется применением пары праймеров в NS_3-области вирусного генома, которые позволяют выявлять строго специфично РНК вируса КЭ различных штаммов, не выявляя РНК других флавивирусов. Методом ИФА выявляется группоспецифичный антиген вирусов комплекса КЭ, включая вирус Омской геморрагической лихорадки (ОГЛ).

При изучении инфицированности клещей боррелиями методом ПЦР установлена зараженность этого вида клещей в 23,1 ± 6,2 %, однако в биологическом материале людей боррелии обнаружены только в двух случаях (3,6 ± 1,9 %). У обоих заболевших в дальнейшем развилась характерная для ИКБ клиника с появлением эритемы, выявлено нарастание титров антител в РНИФ до 1/80, получены положительные результаты в ПЦР, генотипирован вид возбудителя – B. garinii, тот же геновид был детектирован и в клещах. Установлена инфицированность клещей D. reticulatus риккетсиями – в 6,7 ± 1,5 % случаев, при этом у пациентов в крови ДНК риккетсий была выявлена только в одном случае, несмотря на развитие у многих пациентов регионарного лимфаденита. При секвенировании нескольких положительных проб ДНК от лихорадящих пациентов и с регионарными лимфаденитами установлен геновид риккетсий RpA4. Анаплазмы и эрлихии у клещей D.reticulatus обнаружить не удалось. Бабезии у клещей этого вида обнаруживали в 12,8 ± 2 %, последующих заболеваний людей не установлено. Можно предположить, что обнаруживаемые бабезии относятся к непатогенному для человека виду B.canis canis, описанному у клещей этого вида на территориях Омской и Новосибирской областей.

Всем пациентам с положительными результатами исследования снятых переносчиков на содержание антигена вируса КЭ даны рекомендации о введении противоклещевого иммуноглобулина с целью экстренной профилактики инфекции. Из 45 пациентов в дальнейшем заболевание КЭ развилось у троих, несмотря на введение иммуноглобулина (6,7 %), причем только в лихорадочной форме. Пациентам, в снятых клещах с которых обнаруживали боррелий, было рекомендовано проведение экстренной антибиотикопрофилактики. Из числа наблюдаемых заболел один ребенок, которому антибиотикопрофилактика не проводилась. Обратившимся, в клещах с которых выявляли риккетсии, анаплазмы/эрлихии, рекомендовано наблюдение у инфекциониста (таким пациентам проводился короткий курс антибиотикопрофилактики тетрациклинами), заболевших среди них не выявлено.

Таким образом, результаты дифференциальной экспресс-диагностики клещевых патогенов в снятых переносчиках и у обратившихся лиц и проведение дифференцированной экстренной профилактики природно-очаговых трансмиссивных клещевых инфекций свидетельствуют об эффективности данной тактики предупреждения заболеваний.

САДОВНИКОВА Т.Ю., ЗАХАРЫЧЕВА Т.А., ВОРОНКОВА Г.М.
Дальневосточный государственный медицинский университет,
Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии,
г. Хабаровск

КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ У ДЕТЕЙ – ЖИТЕЛЕЙ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ

Results of prolonged researches show that tick-borne encephalitis (TBE) registered is of severe duration including death cases. TBE develops mostly in patients without specific immunity. Complex specific preventing vaccination and specific immunoglobulin infections for children stimulate decreasing morbidity and minimize severe forms of infection.

Особенностью последнего десятилетия является повышение уровня заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ) на территории Евразии и утяжеление клинических проявлений инфекции на Урале и в Сибири.

В Хабаровском крае современные научные достижения в профилактике, диагностике и технологии иммунотерапии позволили снизить заболеваемость и общую летальность от КЭ, в том числе среди детей.

Цель настоящего исследования состояла в изучении клинических проявлений клещевого энцефалита и его исходов у детей до 14 лет.

Под нашим наблюдением с 1981 по 2007 годы находились 174 ребенка в возрасте от 10 месяцев до 14 лет, у которых диагноз клещевого энцефалита был подтвержден результатами клинического, лабораторного исследования церебро-спинальной жидкости (ЦСЖ) и серологического обследования.

Среди заболевших детей преобладали лица мужского пола (72 % случаев), не вакцинированные от КЭ (91 %) и не получившие экстренной серопрофилактики заболевания (78 %). У значительной части больных КЭ (74 %) в эпиданамнезе имелось указание на присасывание клеща, в 22 % случаев – множественные контакты с клещами, реже (4 %) имел место алиментарный способ заражения – при употреблении молока коз и коров.

По сведениям из анамнеза жизни неблагоприятный преморбидный фон отмечен в 42 % случаев. Перинатальные поражения ЦНС имели место у 68 % обследованных больных, хронические соматические заболевания воспалительного характера – у 17 %.

Все пациенты были условно разделены на четыре группы – с легким, средней тяжести, тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания. В первую группу вошли больные стертой формой КЭ, во вторую – с менингеальной формой КЭ, в третью – с поражением вещества головного и спинного мозга (менингоэнцефалитическая, полиомиелитическая, полиоэнцефалитическая, полиоэнцефаломиелитическая и полирадикулоневритическая формы КЭ) без грубых бульбарных и дыхательных расстройств, в четвертую – пациенты, нуждавшиеся в интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких.

Стертая форма КЭ была диагностирована у 36 % детей, менингеальная – у 30 %, очаговые – у 34 %. Более половины пациентов с очаговыми формами КЭ (55 %) имели расстройства витальных функций.

При наличии специфической защиты (вакцинация, серопрофилактика) достоверно преобладали более легкие (преимущественно стертая) формы КЭ.

Продромальный период продолжительностью 1-3 суток, характеризующийся недомоганием, общей слабостью, вялостью, отсутствием аппетита, умеренной головной болью, тошнотой, субфебрильной лихорадкой, был выявлен только у 12 % пациентов, страдавших менингеальной и стертой формами КЭ. Все случаи очаговых форм инфекции, 86 % случаев менингеальной и 84 % случаев стертой начинались остро – с озноба, фебрильной лихорадки, интенсивной головной боли, слабости, что вынуждало большинство заболевших (77 %) обращаться за медицинской помощью в 1-3 сутки болезни. Очаговые формы КЭ в 100 % случаев сопровождались припадками, нарушением сознания разной степени выраженности и бульбарным синдромом, менингеальными симптомами (91 %), центральными парезами конечностей (88 %) и вялыми парезами мышц шеи и проксимальных отделов конечностей (78 %), психическими расстройствами (22 %). У больных стертой формой КЭ, кроме общеинфекционных симптомов, имели место менингеальные симптомы (50 %), оглушение (34 %), преходящие признаки микроочагового поражения нервной системы (3 5%) и снижение содержания белка в ЦСЖ (79 %). Абортивное течение стертой формы КЭ наблюдалось в 47 % случаев у пациентов с ранним началом (в 1-2 сутки заболевания) специфической терапии.

Изучение клинических проявлений острого периода КЭ позволило выявить ряд возрастных особенностей. При всех формах инфекции у детей чаще, чем у взрослых, наблюдались тошнота, рвота, преходящие патологические пирамидные знаки и снижение содержания белка в ЦСЖ; при

стертой форме КЭ – оглушение, менингеальный синдром и преходящие расстройства мышечного тонуса; при очаговых формах – припадки, стойкие центральные парезы мышц конечностей и патологические пирамидные знаки.

Технология лечения больных, предусматривающая обязательное введение всем пациентам с диагнозом «Клещевой энцефалит» иммуноглобулина с титром специфических антител не ниже 1 : 160, в больших курсовых дозах, на протяжении 6 дней и более, облегчала течение инфекции – способствовала быстрой санации ЦСЖ и нормализации общего состояния больных, предупреждала обострение заболевания и его прогредиентное течение. Летальные исходы наблюдались в 4 % случаев у больных со стволово-спинальными формами КЭ, сопровождавшимися витальными расстройствами. Смерть в первые дни болезни наступала в результате прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности, в поздние сроки, после выхода больных из мозговой комы, – от полиорганной недостаточности.

У всех пациентов, перенесших стертую, менингеальную и очаговые без витальных расстройств формы КЭ, наступило клиническое выздоровление.

Прогредиентное течение КЭ с синдромом эпилепсии Кожевникова имело место в 2 % случаев (4 наблюдения): у трех детей с резидуальной (перинатальной) энцефалопатией, перенесших очаговые формы КЭ с расстройствами витальных функций, и у 1 ребенка с менингоэнцефалитической формой КЭ, не получавшего в остром периоде заболевания специфическую иммунотерапию.

Результаты многолетних исследований, проведенных на территории Хабаровского края, убедительно показывают следующее:

- клещевой энцефалит, регистрируемый в Хабаровском крае у детей до 14 лет, как и у взрослых, отличается тяжелым течением, вплоть до летальных исходов;
- клещевой энцефалит развивается преимущественно у лиц, не имеющих специфической иммунной защиты;
- проводимая в Хабаровском крае комплексная специфическая профилактика КЭ у детей в виде вакцинации и введения специфического иммуноглобулина способствует снижению заболеваемости и уменьшению числа тяжелых форм инфекции;
- специфическая терапия иммуноглобулином со специфической активностью не ниже 1 : 160, в адекватных дозах и в максимально ранние сроки болезни облегчает течение инфекции и положительно влияет на ее исходы.

САМАРОВ М.Н., ВОРОБЬЕВА Н.Н., МЕРЗЛОВА Н.Б.
Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера, г. Пермь

МИКСТ-ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ИКСОДОВЫМИ КЛЕЩАМИ, У ДЕТЕЙ ПЕРМСКОГО КРАЯ

In 2005–2007 in the Perm children clinical hospital in 202 cases of tick-borne infections in children are observed. Mixed morbidity is registered in 47 patients (23.3 %) in various combinations (from 2 to 4 infections). Among them the mixed infections with borreliosis occurred in 46 cases. Mixed infections manifest more severely if the unerythemic form of borreliosis is combined with TBE or anaplasmosis and it manifests in a more evident coinfectious syndrome injuring liver and nerve system with developing meningitis in a form of acute nonicteric hepatits.

Известно, что отдельные особи иксодовых клещей заражены возбудителями нескольких инфекций. В организме клеща не возникает антагонистических отношений между разными микроорганизмами, поскольку они преимущественно локализуются в определенных органах и тканях или даже клеточных структурах, представляющих собой свойственные им своеобразные экологические ниши, что создает предпосылки для одновременного инфицирования ими людей и развития микст-инфекции (Коренберг Э.И., 2001).

Клиническая диагностика микст-инфекций на сегодняшний день является сложной задачей, так как при «клещевых» заболеваниях в определенных случаях могут возникать симптомы лишь одной нозологии, а вторая протекает латентно. В других случаях одновременно проявляются клинические признаки обеих инфекций. В связи с отсутствием характерных клинических проявлений одной или одновременно нескольких инфекций, заключение о наличии микст-заболевания делают, основываясь на результатах серологических исследований.

Однако, при некоторых «клещевых» инфекциях, серологическое подтверждение диагноза осуществляется в поздние сроки, поэтому важнейшее значение имеет изучение особенностей их клинической картины в начальном периоде заболевания. Это дает возможность определить критерии ранней диагностики и своевременно назначить адекватную специфическую терапию, которая в последующем предотвратит диссеминацию возбудителя и развитие органопатологии.

В 2005-2007 гг. в Пермской краевой детской клинической больнице из 202 случаев «клещевых» инфекций у детей, у 47 больных (23,3 %) выявлены микст-заболевания, которые протекали в различных комбинациях — от двух до четырех инфекций. Среди них микст-инфекции иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) с другими нозологиями, передающимися иксодовыми клещами, встречались в 46 случаях.

Эритемная форма ИКБ наблюдалась лишь у двух больных. Причем, у них она сочеталась с лихорадочной формой клещевого энцефалита (КЭ) с легким течением. Значительно чаще (26 человек) зарегистрирована безэритемная форма ИКБ. У большинства детей она также протекала одновременно с лихорадочной формой КЭ. Однако в этих случаях имело место среднетяжелое течение заболевания. У одного ребенка развилась менингеальная форма КЭ, которая характеризовалась более тяжелым, двухволновым течением, протекающим с симптомами интоксикации и поражением печени в виде острого безжелтушного гепатита.

Однако, несмотря на благоприятную клиническую картину, преимущественно без поражения нервной системы, у большинства обследованных, все микст-инфекции КЭ и ИКБ сопровождались в раннем периоде заболевания выраженным общеинфекционным синдромом (высокая температура тела, слабость, недомогание, головная боль), развитие которого при отсутствии патогномоничных симптомов (мигрирующей эритемы) вызывало диагностические трудности.

Особый интерес представляли микст-инфекции ИКБ и гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ). Такое сочетание выявлено у 12 детей. Инкубационный период заболевания составил в среднем 13,5 ± 2,3 дня. У 8 пациентов (66,7 %) ГАЧ протекал с безэритемной формой боррелиоза. У этих больных был значительно выражен общеинфекционный синдром: повышение температуры тела в течение 3-6 дней, слабость, недомогание, головная боль. У половины детей имели место катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей: заложенность носа, першение в горле. У одного больного отмечалось поражение опорно-двигательного аппарата в виде миалгии плечевого пояса. У четырех человек зарегистрировано увеличение печени с повышением активности АЛаТ в 1,5-2 раза. В гемограмме у трех пациентов был выявлен лейкоцитоз (до $12{,}3 \times 10^9$/л), палочкоядерный сдвиг влево и увеличенное СОЭ (до 22 мм/час)

При микст-инфекции ГАЧ с эритемной формой ИКБ, основным патогномоничным признаком являлась мигрирующая эритема. Она имела типичный вид участка кольцевидной гиперемии с бо-

лее бледным центром или гомогенной гиперемии с четкими границами. Диаметр ее колебался от 5 до 18 см. При этом у всех больных был выявлен общеинфекционный синдром. В течение нескольких дней наблюдалась субфебрильная температура, головная боль, головокружение.

В гемограмме у трех больных отмечались лейкоцитоз (до $11{,}7 \times 10^9/л$) и повышение СОЭ.

При сопоставлении клинической картины ГАЧ с безэритемной формой ИКБ и ГАЧ с эритемной формой боррелиоза можно отметить большую степень тяжести и более выраженное разнообразие клинических признаков в первом случае. Поражения нервной системы при этих ко-инфекциях зарегистрировано не было.

Таким образом, микст-инфекции, при которых наблюдается сочетание безэритемной формы ИКБ с КЭ или анаплазмозом, протекают тяжелее, с более выраженным общеинфекционным синдромом, поражением нервной системы с развитием менингита и печени в виде острого безжелтушного гепатита.

САМОЙЛЕНКО И.Е., FOURNIER P.-E.[1], МАЛЬКОВА М.Г.,
ТАНЦЕВ А.К., RAOULT D.[1], РУДАКОВ Н.В.
Омский НИИ природно-очаговых инфекций, г. Омск, Россия,
[1]Unite des Rickettsies, Universite de la Mediterranee, Marseille, France

РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА ДНК БАРТОНЕЛЛ В ОРГАНАХ МЕЛКИХ ДИКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Investigation of 175 samples of spleen and 93 samples of animal liver showed that in small wild mammal populations of the Omsk oblast there circulate genotypes like B. grahamii and B. tayloii and two types of bartonella not belonging to the known species. The two genotypes are unknown species of bartonella whose role in regional infectious pathology should be more exactly considered and fixed.

Бартонеллы – грамотрицательные аэробные бактерии, паразитирующие в эритроцитах и клетках сосудистого эндотелия позвоночных хозяев. Род Bartonella в настоящее время относится к α2-протеобактериям. Круг теплокровных хозяев бартонелл весьма разнообразен, но преобладают в этом списке грызуны (B. alsatica, B. birtlesii, B. doshiae, B. elizabethae, B. grahamii, B. peromysci, B. talpae, B. taylorii, B. tribocorum) [1-6]. Только для двух видов (B. bacilliformis и B. quintana) основным хозяином является человек [7-8]. Среди 19 официально зарегистрированных видов бартонелл (http://www.bacterio.cict.fr/b/bartonella.html) 7 видов признаны патогенами человека: B. bacilliformis (болезнь Карриона), B. henselae и B. clarridgeiae (болезнь кошачьей царапины), B. quintana (траншейная лихорадка), B. grahamii (нейроретинит), B. elizabethae и B. vinsonii subsp. berkhofii (эндокардит). B. henselae и B. quintana также могут являться этиологическими агентами эндокардитов [7-17].

Целью нашей работы являлось выявление бартонелл в органах мелких диких млекопитающих, обитающих в лесостепной зоне Омской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе лаборатории риккетсиозов Средиземноморского университета (Марсель, Франция) проведен молекулярно-биологический скрининг (ПЦР-секвенирование) бартонелл в органах диких мелких млекопитающих (Microtus oeconomus, Microtus agrestis, Microtus gregalis, Clethrionomis glareolus, Clethrionomis rutilus, Apodemus agrarius, Apodemus uralensis, Sorex) из двух природных очагов лесостепной зоны Омской области. Исследованы 175 образцов селезенок и 93 образца печени животных, отловленных в мае и октябре 2005 года в северной лесостепной зоне и в сентябре 2005 года в южной лесостепной зоне.

До исследований образцы органов хранили в 70 % этиловом спирте. Бартонеллезную ДНК выделяли из каждого образца индивидуально с использованием QIAamp Tissue Kit (QIAGEN, Hilden, Germany) согласно инструкции изготовителя. В ПЦР с применением праймеров UrBarto1 (CTT CGT TTC TCT TTC TTC A) и UrBarto 2 (CTT CTC TTC ACA ATT TCA AT) выявляли наличие в образце специфичных для бартонелл участков 16S-23S межгенной спейсерной области (ITS), как описано ранее [18]. Секвенирование проводили на автоматическом анализаторе ДНК фирмы «Applied Biosystems», анализ полученной нуклеотидной последовательности для сравнения степени гомологии с последовательностями Банка данных GenBank проводили с помощью программы BLAST. Филогенетический анализ проводили с использованием программы Mega 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

И в южной, и в северной лесостепи ДНК бартонелл выявлена только в органах Cl. rutilus и Cl. glareolus. Из образцов органов животных, отловленных в северной лесостепной зоне, ПЦР-положительными являлись: селезенки Cl. glareolus, отловленных весной в 6,25 % случаев, отловленных осенью – в 33,3 % случаев. ДНК бартонелл в органах Cl. rutilus, отловленных весной, не обнаружена, отловленных осенью – выявлена в 31,6 %. В южной лесостепи из представителей рода Clethrionomis были отловлены и исследованы только Cl. rutilus, инфицированность которых составила 28,9 %. С целью идентификации полученные ПЦР продукты были секвенированы с использованием тех же праймеров UrBarto1 и UrBarto2. Длина полученных нуклеотидных последовательностей составляла около 600 п.н. (от 552 до 729 п.н.).

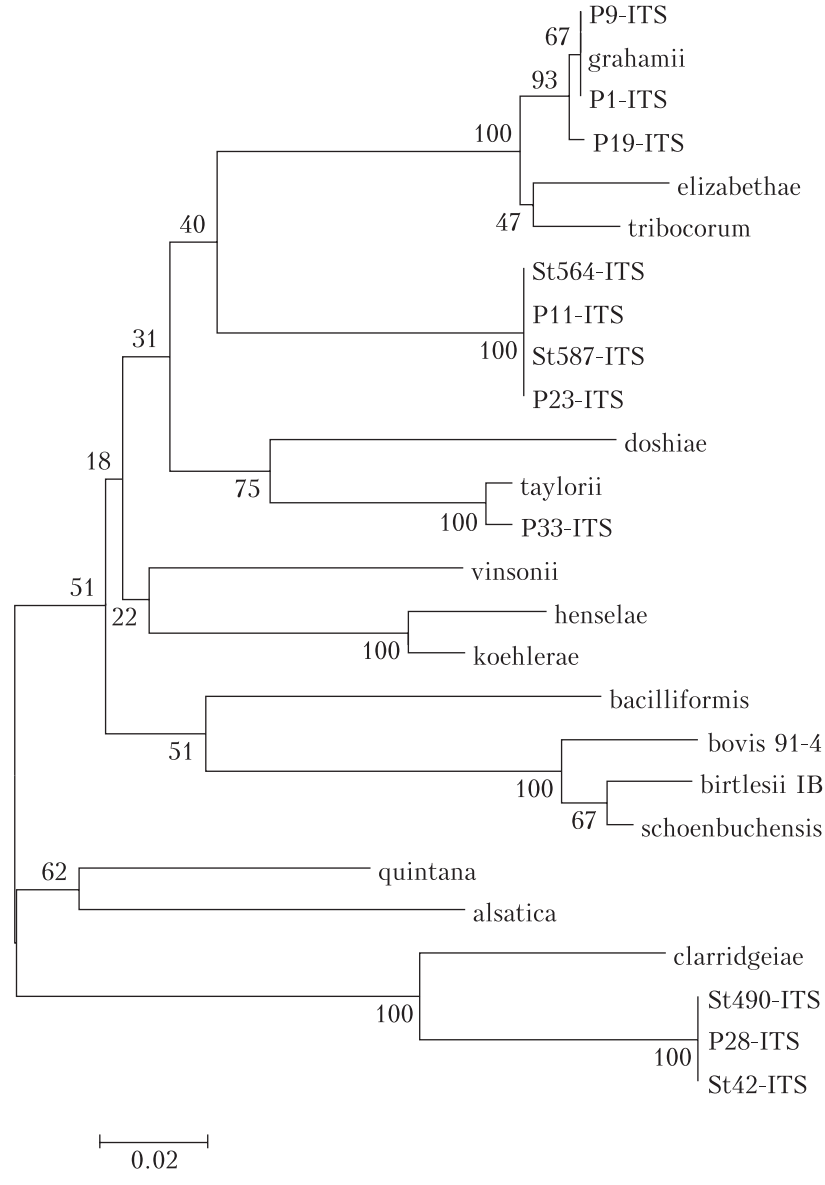
Среди полученных нуклеотидных последовательностей 16S-23S межгенной спейсерной области выявлены как близкие к B. grahamii и B. taylorii, так и не принадлежащие к известным видам. Таксономическая позиция данных образцов ДНК бартонелл была определена в соответствии с критериями, основанными на генотипических характеристиках, предложенных La Scola et al. для определения видов [19]. Согласно данным критериям, уровень внутривидовой гомологии нуклеотидных последовательностей 16S-23S межгенной спейсерной области у представителей рода Bartonella сос-

тавляет не менее 99,8 %. Нами выявлены несколько образцов, имеющих уровень гомологии с известными видами бартонелл 92-93 %. Таким образом, два выявленных нами генотипа, вероятно, являются представителями новых видов бартонелл (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представители рода Bartonella представляют интерес для исследований, в первую очередь, как этиологические агенты заболеваний человека и животных. Только для двух видов бартонелл человек является единственным резервуаром. Бартонеллы имеют широкий ряд хозяев среди позвоночных животных, включая грызунов, кошек, семейства псовых и копытных, причем грызуны доминируют в списке теплокровных хозяев бартонелл. Распространение бартонелл на значительной территории России в настоящее время еще не изучено. Исследование видового разнообразия бартонелл с использованием молекулярно-биологических методов в популяции грызунов, обитающих в лесостепной зоне Омской области (Западная Сибирь) проводилось впервые. Среди исследованных 7 видов мелких диких млекопитающих ДНК бартонелл обнаружена нами только в двух: Cl. rutilus и Cl. glareolus.

Рисунок 1
Филогенетическое дерево нуклеотидных последовательностей фрагмента 16S–23S межгенной спейсерной области исследованных ДНК Bartonella, построенное по методу neighbor-joining



В результате наших исследований установлено, что в популяциях мелких диких млекопитающих Омской области циркулируют генотипы, близкие к B. grahamii и B. tayloii, а также два генотипа бартонелл, не принадлежащие к известным видам. Данные два генотипа представляют, вероятно, новые виды бартонелл. Ранее бартонеллы были выявлены в диких мелких млекопитающих в других регионах России: на Дальнем Востоке — бартонеллы, близкие к B. grahamii и B. taylorii и один генотип, возможно, представляющий новый вид [21], на юге Московской области также обнаружены B. grahamii и B. taylorii [20]. В Новосибирской области были исследованы иксодовые клещи, комары и кровь от больных, однако в этом регионе были идентифицированы другие виды бартонелл — B. henselae и B. quintana [22].

Обнаружение на территории России патогенных для человека видов бартонелл свидетельствует об актуальности проводимых нами исследований и необходимости уточнения роли вновь выявленных бартонелл в региональной инфекционной патологии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Proposals to unify the genera Bartonella and Rochalimea, with description of Bartonella quintana comb. nov., Bartonella vinsonii comb. nov., Bartonella henselae comb. nov., and Bartonella elizabethae comb. nov., and to remove the family Bartonellaceae from the order Rickettsiales /Brenner D.J., O`Connor S.P., Winkler H.H., Steigerwalt A.G. //Inf. J. Syst. Bacteriol. – 1993. – V. 43. – P. 777-786.
2. Bartonella alsatica sp. nov., a new Bartonella species isolated from the blood of wild rabbits /Heller R., Kubina P., Mariet P.et al. //Int. J. Syst. Bacteriol. – 1999. – V. 49. – P. 283-288.
3. Bartonella birtlesii sp. nov., isolated from small mammals (Apodemus spp.) /Bermond D., Heller R., Barrat F. et al. //Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2000. – V. 50. – P. 1973-1979.
4. Proposals to unify the genera Grahamella and Bartonella, with descriptions of Bartonella talpae comb. nov., Bartonella peromysci comb. nov., and three new species, Bartonella grahamii sp. nov., Bartonella taylorii sp. nov., and Bartonella doshiae sp. nov /Birtles R.J., Harrison T.G., Saunders N.A., Molyneux D.H. //Int. J. Syst. Bacteriol. – 1995. – V. 45. – P. 1-8.
5. Grahamella in small woodland mammals in the U.K.: isolation, prevalence and host specificity /Birtles R.J., Harrison T.G., Molyneux //Ann. Trop. Med. Parasitol. – 1994. – V. 88. – P. 317-327.
6. Bartonella tribocorum sp. nov., a new Bartonella species isolated from the blood of wild rats /Heller R., Riegel P., Hansman Y. et al. //Int. J. Syst. Bacteriol. – 1998. – V. 48. – P. 1333-1339.
7. Herrer, A. Carrion`s disease. II. Presence of Bartonella bacilliformis in the peripheral blood of patients with the bening form /Herrer A. //Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1953. – V. 2. – P. 645-649.
8. Maurin, M. Bartonella (Rochalimaea) quintana infections /Maurin M., Raoult D. //Clin. Microbiol. Rev. – 1996. – V. 9. – P. 273-292.
9. Bartonella clarridgeiae, a newly recognized zoonotic pathogen causing inoculation papules, fever, and lymphadenopathy (cat scratch disease) /Kordick D.L., Hilyard E.J., Hadfield D.L. et al. //J. Clin. Microbiol. – 1997. – V. 35. – P. 1813-1818.
10. New serotype of Bartonella henselae in endocarditis and cat scratch disease /Drancourt M., Birtles R., Chaumentin G. et al. //Lancet. – 1996. – V. 347. – P. 441-443.
11. Demonstration of Bartonella grahamii DNA in ocular fluids of patient with neuroretinitis /Kerkhoff F.T., A.M. Bergmans, Van der Zee A., Rothova A. //J. Clin. Microbiol. – 1999. – V. 37. – P. 4034-4038.
12. Rochalimaea elizabethae sp. nov. isolated from a patient with endocarditis /Daly J.S., Worthington M.G., Brenner D.J. et al. //J. Clin. Microbiol. – 1993. – V. 31. – P. 872-881.
13. Rochalimaea elizabethae sp. nov. isolated from a patient with endocarditis /Daly J.S., Worthington M.G., Brenner D.J. et al. //J. Clin. Microbiol. – 1993. – V. 31. – P. 872-881.
14. Bartonella vinsonii subsp. berkhofii as an agent of afebrile blood culture-negative endocarditis in a human /Roux V., Eykyn S.J., Wyllie S., Raoult D. //J. Clin. Microbiol. – 2000. – V. 38. – P. 1698-1700.
15. Bartonella (Rochalimaea) quintana endocarditis in homeless men /Drancourt M., Mainardi J.L., Brouqui P. et al. //N. Engl. J. Med. – 1995. – V. 332. – P. 419-423.
16. Endocarditis caused by Rochalimaea henselae /Hadfield T.L., Warren R., Kass M. et al. //Hum. Pathol. – 1993. – V. 24. – P. 1140-1141.
17. Isolation of a new subspecies, Bartonella vinsonii subsp. arupensis, from a cattle rancher: identity with isolates found in conjunction with Borrelia burgdorferi and Babesia microti among naturally infected mice /Welch D.F., Carroll K.C., Hofmeister E.K. et al. //J. Clin. Microbiol. – 1999. – V. 37. – P. 2598-2601.
18. Houpikian, P. 16S/23S rRNA intergenic spacer regions for phylogenetic analysis, identification, and subtyping of Bartonella species /Houpikian P., Raoult D. //J. Clin. Microbiol. – 2001. – V. 39. – P. 2768-2778.
19. Gene-sequence-based criteria for species definition in bacteriology: the Bartonella paradigm /La Scola B., Zeaiter Z., Khamis A., Raoult D. //Trends Microbiol. – 2003. – V. 11. – P. 318-321.
20. Мелкие млекопитающие как резервуарные хозяева бактерий рода Bartonella на юге Московской области /Марков А.П., Лопырев И.В., Ирхин А.И. и др. //Молекуляр. генетика, микробиология и виросология. – 2006. – № 4. – С. 8-12.
21. Molecular screening of Bartonella species in rodents from the Russian Far East /Mediannikov O., Ivanov L., Zdanovskaya N. et al. //Ann. NY Acad. Sci. – 2005. – Dec., 1063. – P. 308-311.
22. Детекция ДНК бартонелл в иксодовых клещах, комарах и в крови больных в Новосибирской области /Морозова О.В., Петрожицкая Л.В., Черноусова Н.Я. и др. //Бюлл. сиб. мед. – 2006. – № 1. – С. 106-110.

СОКОЛОВ В.М., МИНАКОВ Е.С., СУББОТИН А.В., ДРОЗДОВА О.М.
Управление Роспотребнадзора по Кемеровской области,
Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕР ПРОФИЛАКТИКИ НА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКУЮ СИТУАЦИЮ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ БОРЬБЫ С КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

In the Kemerovo oblast reduction of TBE rate morbidity in the period from 1963 up to the 1980s is a result of many years effect after having held treatment and other medical measures. A considerable restrain rate morbidity in the period from 1981 up to 2001 is a result of full cover and urgent immunoprevention of tick-bitten persons. For reducing TBE rate morbidity it's necessary to increase the volume of vaccination among the population.

Заболевания людей клещевым энцефалитом регистрировались в Кемеровской области в послевоенные годы (1941-1945 гг.) в количестве от 30 до 150 случаев в год. С 1952 года наблюдался подъем заболеваемости до 1474-1936 случаев к 1955-1956 годам, показатель заболеваемости составлял 30-73 на 100 тысяч населения. Количество лиц, покусанных клещами, в области составляло 25-50 тысяч человек, а в отдельные годы доходило до 65 тысяч человек. Росту заболеваемости способствовал приток населения из других регионов страны в связи с промышленным освоением природных биотопов: строительством новых шахт, угольных разрезов, промышленных предприятий, городов и поселков.

В это же время в Кемеровскую область были направлены лучшие специалисты и ученые Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР, имеющие большой опыт по диагностике этого заболевания, оказанию медицинской помощи больным, проведению профилактических мероприятий. Была развернута большая профилактическая работа.

Уже к 1962 году суммарная площадь акарицидных авиахимических обработок дустом ДДТ 10 % составила более 600 тысяч га. Обработки самых опасных участков продолжались до 1980 года, общая площадь их составила около 1 миллиона га. Это привело к снижению количества покусанных клещами лиц до 8-15 тысяч человек. Активно проводилась вакцинация населения сельских районов, начиная с 4-7-летнего возраста и старше, по 150-250 тысяч человек в год. Для профилактических целей применялась иммунная сыворотка крови лицам, у которых обнаруживали присосавшихся клещей.

С 1964 по 1970 годы количество больных уменьшилось до 160-210 случаев, показатель заболеваемости составил 2,7-6,9 на 100 тысяч населения, а с 1970 по 1980 годы – до 60-120 случаев в год. (показатель 2,0-4,0 на 100 тысяч населения). Количество обращений по поводу присасывания клещей уменьшилось до 6-9 тысяч человек за эпидемический сезон. Этот профилактический результат достигнут исключительно благодаря эффективному многолетнему действию акарицидных обработок и, в некоторой степени, другим мероприятиям.

С 1981 по 1991 годы эффект от ранее проведенных акарицидных обработок постепенно утрачивался, а эпидемическая ситуация неуклонно ухудшалась, как и на других эндемичных территориях Российской Федерации. Обращаемость населения в лечебно-профилактические учреждения по поводу присасывания клещей увеличилась с 11,3 до 50 тысяч человек и выше: 1998 г. – 57,6 тысяч человек, 1999 г. – 69,2, 2001 г. – 55,5 тысяч человек. Заболеваемость клещевым энцефалитом к 1991 году выросла в 5,9 раз, достигла 681 случая, показатель заболеваемости составил 21,4 на 100 тысяч населения.

Проведенная к 1981 году в большом объеме вакцинация населения Кемеровской области (2 миллиона человек) не сдерживала рост заболеваемости населения клещевым энцефалитом. Иммуногенность культуральной вакцины против клещевого энцефалита была менее 40 %, а профилактическая эффективность низкая.

В сложившихся условиях было организовано активное проведение иммунопрофилактики всем лицам, обращающимся в лечебно-профилактические учреждения по поводу присасывания клещей.

На территории Кемеровской области был организован сбор иммунной донорской плазмы крови, увеличено производство иммуноглобулина против клещевого энцефалита на Омском предприятии по производству бактерийных препаратов. Создаваемого запаса иммуноглобулина против клещевого энцефалита (титр антител к вирусу КЭ 1/80 и выше) было достаточно для обеспечения детского населения в возрасте до 12 лет – в дозе 1 мл; 12-16 лет – 2 мл. Взрослому населению применял-

ся иммуноглобулин человека нормальный в обычной дозе 3 мл.

Охват иммунопрофилактикой лиц, обращающихся в медицинские учреждения по поводу присасывания клещей, увеличен к 1988 году с 37 % до 98 %. В настоящее время получают иммуноглобулин в первый день после присасывания клещей 67 % обратившихся лиц, на второй – 28 %; на третий – 5 %.

При проведении сравнительного анализа заболеваемости и оценке эффективности установлено следующее.

1. При количестве покусанных клещами лиц 53-55,5 тысяч человек и вирусофорности клещей – 3 % могли заболеть КЭ 1500-1700 человек, соответственно, а фактически заболело после проведения экстренной иммунопрофилактики 83-88 человек без тяжелых проявлений болезни (снижение заболеваемости в 18,9 и 19,2 раз).
2. Иммуноглобулин против клещевого энцефалита (титр антител к вирусу КЭ 1/80 и выше) и иммуноглобулин человека нормальный в минимальных дозах обеспечивают высокую эффективность (93-97 %) и многократное снижение заболеваемости.
3. Эффективность профилактического действия иммуноглобулинов зависит от сроков введения препарата после присасывания клеща: в первый день кратность снижения – 15-30 раз, на второй – 6-12 раз, на третий – 3-5 раз, на четвертый – 2,5 раза.

Опрос населения и расчеты показали: количество лиц, которые не обращаются за иммунопрофилактикой после присасывания клещей, впоследствии на 70-80 % формируют заболеваемость клещевым энцефалитом. Эта группа сократилась с 10-15 до 3-5 тысяч человек в год, а их удельный вес – с 27 % до 11 % от всего количества лиц, покусанных клещами.

В последние годы эпидемическая ситуация в Кемеровской области стабилизировалась. Количество лиц, обратившихся по поводу присасывания клещей, уменьшилось с 55,5 до 27,5 тысяч человек. Число больных клещевым энцефалитом уменьшилось с 429 до 135 случаев, показатель заболеваемости населения Кемеровской области снизился с 14,6 до 4,8 на 100 тысяч населения. Заболеваемость КЭ на 80 % формируется из числа лиц, покусанных клещами, не обратившихся за экстренной иммунопрофилактикой и не иммунизированных вакциной против клещевого энцефалита.

Вакцинация населения Кемеровской области новой вакциной «Энцевир» в последние годы проводится в малых объемах – от 25 до 35 тысяч человек в год. Иммунная прослойка, сформированная за последние 8 лет, составляет 8 % и не обеспечивает снижения заболеваемости населения клещевым энцефалитом.

Акарицидные обработки проводятся, в основном, в учреждениях загородного отдыха детей и взрослых в ограниченных объемах – 490-630 га в год для создания безопасных условий отдыхающим. Обработки по эпидемическим показаниям на участках территории области, где систематически регистрируются заражения и многочисленные покусы клещами, проводятся в очень малых объемах – 50-80 га в год.

ВЫВОДЫ:

1. Снижение заболеваемости клещевым энцефалитом в период с 1963 по 1980 годы достигнуто в Кемеровской области благодаря многолетнему эффекту от проведения акарицидных обработок и, в некоторой степени, другим мероприятиям.
2. Существенное сдерживание роста заболеваемости в период с 1981 по 2001 годы достигнуто в результате полного охвата и экстренности проведения иммунопрофилактики лицам, покусанным клещами.
3. Для снижения заболеваемости клещевым энцефалитом необходимо:
   - увеличить объемы вакцинации населения до 150-250 тысяч ежегодно, планомерно увеличивая иммунную прослойку среди населения до 60-90 %;
   - увеличить объемы проводимых акарицидных наземных обработок на участках, где ежегодно регистрируются случаи заражения клещевым энцефалитом и многочисленные покусы клещами, до 1500-2500 га.

СУББОТИН А.В., АРЕФЬЕВА Е.Г., СЕМЕНОВ В.А., ГЛУШКОВ А.Н., СОКОЛОВ В.М., КОРОТКЕВИЧ Н.А., КРАВЧЕНКО Т.Ф.
Кемеровская государственная медицинская академия,
Кемеровская областная клиническая больница,
Институт экологии человека СО РАН,
УФС по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Кемеровской области,
г. Кемерово

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА ПОД «МАСКОЙ» РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТЫ)

В связи с тем, что в эндемичных по клещевым инфекциям районах обширные контингенты населения подвергаются укусам клещей и у некоторых из них впоследствии диагностируется рассеянный склероз, возникает мысль о том, что укусы клещей могут каким-то образом влиять на организм человека, способствуя развитию демиелинизирующего заболевания. По клиническим признакам проявления иксодового клещевого боррелиоза в некоторых случаях могут быть сходными с клинической картиной рассеянного склероза. Нами проведено сопоставление по эпидемиологическим и иммунологическим признакам больных рассеянным склерозом (76 чел.) и иксодовым клещевым боррелиозом (40 чел.). Полученные результаты свидетельствуют о том, что в некоторых случаях нельзя исключить возможность влияния (пусковой фактор) укуса клеща на развитие рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, клещевой энцефалит, клещевой боррелиоз, диагностика.

There were observed 76 patients with multiple sclerosis and 40 patients with ixodic tick-born borreliosis by epidemiological and immunological methods. The received results testify that in some cases is impossible to exclude an opportunity of the starting factor of dйbut of a multiple sclerosis a sting of the tick.

Key words: a multiple sclerosis, tick-born encephalitis, ixodic tick-born borreliosis, diagnostics.

Кемеровская область относится к эндемичной зоне по клещевым инфекциям. Есть мнение, что в настоящее время любую клещевую инфекцию следует рассматривать как mixt [1]. Начиная с конца 50-х годов, высказывается мнение о влиянии укуса клеща на развитие рассеянного склероза (РС) [2, 3]. В 1988 году было описано РС подобное заболевание при иксодовом клещевом боррелиозе (ИКБ) [4]. Считается, что не существует ни клинических, ни параклинических критериев, достоверно разграничивающих эти два заболевания, за исключением эпидемиологического анамнеза [5, 6]. Это позволяет рассматривать боррелию, как одну из возможных кандидатов на роль этиологического фактора при РС у некоторых пациентов в эндемичных по КИ областях.

Цель исследования – оценка эпидемиологических и иммунологических особенностей РС в Кемеровской области с учетом эндемичности зоны по клещевым инфекциям.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовались данные медицинской документации неврологов на местах, сведения из областного статистического бюро, областного бюро санэпиднадзора. Согласно полученным данным, высчитывался показатель распространенности РС и клещевых инфекций для каждого города и района Кемеровской области. Было проведено исследование «случай – контроль» среди группы больных РС (76 чел.) и контрольной группы (76 чел), неврологически здоровых лиц. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и зоне проживания на территории Кемеровской области. Серологическое исследование на ИКБ методом иммуноферментного анализа проводилось в группе больных РС (40 чел) и контрольной группе (40 чел) здоровых лиц. Исследовалась сыворотка крови на наличие специфических антител к боррелиям с помощью тест-систем фирмы DAKO (Lyme Borreli-

osis ELISA). Повторно тем же больным было проведено исследование с использованием тест систем «ВекторБест». Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы «STATISTICA 6.0» и непараметрических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатель превалентности РС в Кемеровской области составляет 22,1 ± 1,02 на 100 тысяч населения. Эти данные позволяют оценить территорию наблюдения как зону среднего риска по заболеваемости РС. Установлена неравномерность распределения РС в пределах области. Показатель превалентности варьировал от 11,78 ± 4,8 в одних населенных пунктах до 54,93 ± 17,37 в других.

Условно область делится на 2 части: север и юг. Граница разделения проходит по г. Белово. Разделенные территории имеют различия по климатогеографическим показателям (влажность, среднегодовая температура, характер почвы) и степени техногенного воздействия [7]. В северных территориях Кузбасса показатель распространенности РС в 1,54 раза выше, чем в южных, и составил 26,56 ± 1,67 и 17,21 ± 1,4 на 100 тыс. населения, соответственно (p = 0,001). Подобная тенденция прослеживалась и для показателя распространенности клещевой инфекции: на севере превалентность ее была в 2,1 раза выше, чем на юге Кемеровской области, и составила 54,53 ± 1,85 и 26,17 ± 1,36 на 100 тыс. населения, соответственно (p = 0,001). При этом различия в распространенности РС наблюдались и среди районов, территориально прилегающих друг к другу. Например: в Промышленовском и Топкинском районах данный показатель имел различия в 2,8 раза (p = 0,001). При проведении корреляционного анализа получена умеренная связь между заболеваемостью РС и клещевыми инфекциями по районам и городам Кемеровской области (r = 0,737; p = 0,004). Не выявлено достоверных различий в показателях распространенности РС для городских и сельских районов области — 21,63 ± 1,35 и 25,86 ± 3,48 на 100 тыс. населения, соответственно (p = 0,098).

При анализе половых различий в распространенности РС было выявлено, что женщины болеют РС чаще, чем мужчины. Соотношение болеющих женщин и мужчин в области соответствовала 1,31 : 1 (p = 0,001). Однако среди сельского населения не установлено достоверных различий в распространенности РС по полу: показатель превалентности РС в сельских районах у женщин составил 26 ± 2,24, у мужчин — 25,22 ± 2,26 на 100 тыс. населения (p = 0,192). В некоторых сельских районах удельный вес мужчин среди больных РС был выше, чем женщин, и их соотношение достигало 1 : 2,8 в пользу мужчин.

На следующем этапе нашего исследования был проведен опрос на наличие факта укуса клеща в анамнезе среди пациентов с РС и группой здоровых лиц. Было установлено, что 36 больных (47,4 %) РС имели факт укуса клеща до начала РС. В группе контроля удельный вес укушенных был идентичен — 33 чел. или 43,4 % (p = 0,75). В группе пациентов с РС нападение клещей происходило в основном в детском возрасте, средний возраст больного РС в момент укуса составил 11,3 ± 5,4 года, и ни в одном случае непосредственно не предшествовал развитию РС (минимальный промежуток времени между укусом клеща и началом заболевания составил 1 год 2 месяца). О наличии лихорадки после укуса клеща сообщили 2 больных (2,6 %) РС и 3 пациента (3,9 %) группы контроля (p = 0,95). Наличие мигрирующей эритемы после укуса клеща отрицали все обследованные. При анализе течения заболевания у больных РС с укусом клеща в анамнезе и отрицающих этот факт обращает на себя внимание, что больные к моменту начала РС в первой группе были моложе, чем во второй (21 ± 6,2 и 27,8 ± 8,4, соответственно, p = 0,001). Различий в скорости прогрессирования РС не выявлено, коэффициент нарастания неврологического дефицита в группах, имеющих укус клеща в анамнезе и без него, был равен (0,6 ± 0,35 и 0,66 ± 0,47, соответственно, p = 0,53). Дебют РС с поражения черепно-мозговых нервов (кроме зрения) отмечался чаще в группе больных, имеющих укус клеща, и составил у этой группы пациентов 13,9 % (5 чел), а в группе отрицавших укус клеща — 2,2 % (1 чел), p = 0,05.

При проведении серологического обследования на ИКБ частота выявления антител среди больных РС была выше, чем среди лиц группы контроля (p = 0,02). 18 больных (45 %) РС были иммунизированы к боррелиям. Специфические антитела были представлены в основном классом М, как среди больных РС, так и среди здоровых лиц (табл. 1). Антитела обоих классов присутствовали только у одного пациента с РС. Различий в клиническом течении РС (возраст дебюта и нарастания неврологического дефицита) в группах

Таблица 1
Частота обнаружения специфических к боррелии иммуноглобулинов в группе больных РС и контрольной группе

	Больные РС (n = 40)		Группа контроля (n = 40)		p
	абс.	%	абс.	%	
+IgM	14	35	6	15	0,07
+IgG	3	7,5	1	2,5	0,61
+IgM+IgG	1	2,5	0	0	1,0
Всего:	18	45	7	17,5	0,02

больных, положительных и отрицательных по серологическим проявлениям в отношении ИКБ, не выявлено.

Установлена связь между наличием антител к боррелиям класса М и стадией РС. 13 пациентов с РС из 14 (92,8 %), имеющих специфические антитела класса М, находились в стадии клинического обострения процесса (табл. 2). Взаимосвязи между наличием антител класса G и стадией процесса выявить не удалось из-за малочисленности выборки. При серологическом исследовании этих же больных с использованием диагностикума другой фирмы-производителя была выявлена специфическая иммунизация к боррелии только у одного пациента.

Таблица 2
Частота выявления антител к боррелии у больных РС в зависимости от стадии процесса

	Больные, находящиеся в стадии клинического обострения (n = 25)		Больные, находящиеся в стадии клинической ремиссии (n = 15)		P
	абс.	%	абс.	%	
+IgM	13	52	1	6,7	0,01
+IgG	0	0	3	20	0,09
+IgM+IgG	1	4	0	0	0,79
-Ig	11	44	11	73,3	0,14

Примечание: "+" - больные с выявленными специфическими антителами; "-" - больные с отсутствием специфических антител.

В связи с тем, что в регионе не существует изоляции районов друг от друга и иммиграция не имеет искусственных ограничений, логично предположить, что различия в распространенности РС в городах и районах могут быть связаны с влиянием экзогенных факторов. Кемеровская область занимает юго-восточную часть Западной Сибири в пределах бассейна реки Томи. Область расположена в умеренных широтах между 52°08' и 56°54' северной широты и 84°33' и 89°28' восточной долготы, что соответствует широтам Челябинской, Московской, Могилевской областей. Разделение Кемеровской области на северную и южную части обусловлено ландшафтными особенностями: северная часть расположена в пределах Западно-Сибирской равнины, а в южной части преобладающим является горный рельеф. На севере в основном встречаются черноземные и серые почвы, на юге области — горно-таежные и горно-луговые. Климат Кузбасса резко континентальный. На юге Кемеровской области теплее, но более влажно. Безморозный период составляет 100 дней на севере и до 120 дней на юге Кузнецкой котловины. Среднегодовая температура в южных районах области на 2 градуса выше при сравнении с северными районами. Количество годовых осадков на севере и юге области различается более чем в 2 раза в пользу южных районов. Если различия в показателях распространенности РС между севером и югом можно объяснить климатогеографическими факторами, то неравномерность распространения РС в близлежащих районах объяснить ими не представляется возможным.

Различия в экологической обстановке городов и районов также не объясняют особенности распространения РС в области. Согласно экологической карты Кемеровской области, район интенсивного техногенного воздействия на юге в 2 раза больше, чем на севере. Кроме того, на юге Кемеровской области сконцентрировано большое количество предприятий черной, цветной металлургии, топливной промышленности. В южных районах находится большее количество источников теплового загрязнения (8 и 6, соответственно). Повышение количества техногенной серы в хвое пихты (более 50 % выше фонового) встречается в 2 раза чаще на юге области, чем на севере. Полигонов промышленных отходов так же больше на юге Кемеровской области [7]. Кроме этого, нами было выявлено отсутствие различий в распространенности РС между городскими и сельскими районами.

Полученная нами статистически значимая корреляционная связь между показателями распространенности РС и клещевой инфекции может объяснить неравномерность распространения РС в пределах области. Выявить связь между РС и ИКБ пытались в Ленинградской области, которая также является эндемичной по клещевой инфекции. Проведенные эпидемиологические исследования не выявили статистически значимой корреляционной связи между заболеваемостью РС и ИКБ, но пики увеличения их заболеваемости совпадали [8].

Косвенным признаком влияния на возникновение РС экзогенного фактора является и преобладание среди болеющих РС мужчин в некоторых сельских районах. Это может объясняться более частым контактом мужчин, возможно из-за профессиональной деятельности, в этих местностях с каким-то триггерным фактором. В этой роли может выступать укус клеща.

Укус клеща в анамнезе среди больных РС встречался достаточно часто, но не чаще, чем среди здорового населения. Учитывая отсутствие лихорадки после укуса клеща, отсутствие эритемы, длительный временной промежуток между укусом и началом заболевания ни в одном из случаев, основываясь на эпидемиологическом анамнезе, мы не смогли изменить диагноз РС на ИКБ. В то же время, полностью исключить влияние укуса клеща на возникновение РС мы не можем, так как

больные РС с отягощенным эпидемиологическим анамнезом имели более ранний возраст начала заболевания, и дебют РС у них чаще был представлен поражением черепно-мозговых нервов.

Выявленная высокая иммунизация больных РС к боррелиям, вероятнее всего, носит ложноположительный характер, так как специфические антитела представлены в основном IgM, при отсутствии иммунологических признаков хронического процесса, данные антитела присутствуют при клиническом обострении РС. Отрицательный результат серологических тестов при повторном исследовании этих же больных РС с тест-системами другой фирмы производителя говорит о погрешностях методики исследования, связанной с чувствительностью и специфичностью. На наличие антител к боррелии у больных РС указывалось и другими исследователями [4]. В подобном исследовании больных РС г. Москвы диагностические титры антител к боррелии были обнаружены у 10 % пациентов. Учитывая отсутствие каких-либо дополнительных подтверждений ИКБ (эпидемиологические данные, наличие полинейропатии, полиорганного поражения), исследователями также было сделано предположение о ложноположительном результате теста у пациентов РС [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты позволили сделать следующие выводы:

1. Установлена неравномерность распространения РС в пределах области, которая частично совпадает с неравномерностью распространения клещевых нейроинфекций.
2. Выявление специфических антител к боррелии в крови пациентов с рассеянным склерозом не может являться диагностическим критерием иксодового клещевого боррелиоза.
3. Нельзя исключить, что укус клеща является триггерным фактором в развитии рассеянного склероза у некоторых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Коренберг, Э.И. Иксодовые клещевые боррелиозы: основные итоги изучения и профилактики в России /Коренберг Э.И. //Матер. науч.-практ. конф. – Ижевск, 2002. – С. 167-174.
2. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания /под ред. Гусева Е.И., Завалишина И.А., Бойко А.Н. – М., 2004. – 540 с.
3. Уманский, К.Г. Рассеянный склероз в природных очагах клещевого энцефалита /Уманский К.Г., Коваленко В.Н., Субботин А.В. //Матер. 4-го Всерос. съезда невропатологов и психиатров. – М., 1980. – С. 470.
4. Coyle, P.K. Borrelia burgdorferi antibodies in multiple sclerosis /Coyle P.K. //Neurology. – 1989. – V. 39. – P. 760-761.
5. Heller, J. Immunological differention between neurborreliosis and multiple sclerosis /Heller J., Holzer G., Shimrigk K. //J. Neurol. – 1990. – V. 237. – P. 465-470.
6. Chronic central nervous system involvement in Lyme borreliosis /Kohler J., Kern U., Kasper J. et al. //Neurology. – 1988. – V. 38. – P. 863-867.
7. Ильичев, А.И. География Кузбасса. Природные условия и ресурсы Кемеровской области /Ильичев А.И., Соловьев Л.И. – Кемерово, 1988. – 143 с.
8. Заславский, Л.Г. Рассеянный склероз: клинические особенности, распространенность и динамика заболеваемости в Ленинградской области /Л.Г. Заславский: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 2001. – 36 с.

СУББОТИН А.В., СЕМЕНОВ В.А., АРЕФЬЕВА Е.Г.,
КОРОТКЕВИЧ Н.А., ЕРШОВА О.П., ЛОБАНОВА А.А.
Кемеровская государственная медицинская академия,
Кемеровская областная клиническая больница,
г. Кемерово

ХРОНИЧЕСКИЙ КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В работе представлены результаты многолетнего изучения редкой формы течения клещевого энцефалита в виде хронического процесса. Установлены клинические формы заболевания, сроки возникновения, стадии течения, их неврологическая характеристика. Представлена классификация хронического клещевого энцефалита, использование которой в неврологической практике позволяет уверенно ориентироваться в различных проявлениях заболевания, систематизировать получаемые данные о пациентах и назначать адекватное стадии процесса лечение.

Ключевые слова: хронический клещевой энцефалит, неврологические синдромы, клиническая классификация.

The results of long-term studying of the rare form of current tick-born encephalitis as chronic process are submitted in this work. There are established clinical forms of disease, terms of occurrence, stages of current and their neurological characteristic. The classification of chronic tick-born encephalitis is submitted.

Key words: chronic tick-born encephalitis, neurological syndromes, clinical classification.

Изучение хронического клещевого энцефалита берет начало с описания А.Я. Кожевниковым [1] новой разновидности эпилепсии с наличием постоянного миоклонического гиперкинеза, сочетающегося с генерализованными судорожными припадками. По его мнению, в основе этого заболевания лежит очаговое поражение головного мозга в виде хронического энцефалита с дальнейшим склерозированием мозговой ткани.

Изучение вопросов хронического клещевого энцефалита сохраняет актуальность и до настоящего времени. Именно при этой форме заболевания возникают наиболее тяжелые поражения нервной системы, которые приводят больных к инвалидизации. Изучение хронического клещевого энцефалита имеет большое значение для практики неврологов в связи со сходностью проявлений данного заболевания с такими тяжелыми прогрессирующими заболеваниями, как сирингомиелия, мышечные дистрофии, амиотрофический боковой склероз и другие. Особенно сложна диагностика в случаях, при которых хроническое течение клещевого энцефалита развивается без острого периода клещевого энцефалита. В связи с тяжестью проявлений хронического клещевого энцефалита, прогрессирующим течением процесса, каждый случай этого заболевания привлекает пристальное внимание неврологов. Полученные нами данные основаны на многолетних наблюдениях за 110 больными хроническим клещевым энцефалитом.

Врачебные затруднения при этом заболевании возникают уже на первых этапах оказания лечебной помощи – при постановке диагноза. Данный этап предполагает отражение многопланового подхода в решении вопросов хронического клещевого энцефалита и воссоздания картины патологического процесса. Известно, что основные направления характеристики заболевания представляются в классификациях. Известные к настоящему времени классификации, в связи появлением новых данных о данном заболевании, несмотря на полезность содержащихся в них сведений, не удовлетворяют врачей в полной мере и поэтому их использование в неврологической практике затруднительно. Нами используется классификация хронического клещевого энцефалита, основанная на клиническом и патогенетическом принципах, с выделением ведущего неврологического синдрома, степени его выраженности, особенностей возникновения и стадии процесса в рассматриваемый период [2, 3, 4]. Данная классификации обеспечивает представление максимальной информации о заболевшем в клиническом диагнозе.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА:

1. КЛИНИЧЕСКАЯ ФОРМА
   1.1. Гиперкинетическая (миоклонический гиперкинез, эпилептический синдром, синдром эпилепсии Кожевникова)

1.2. Амиотрофическая (синдромы: полиомиелитический, энцефалополиомиелитический, рассеянного энцефаломиелита, амиотрофического бокового склероза)
2. СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА (легкая, средняя, тяжелая)
3. ВОЗНИКНОВЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА
3.1. Ранний прогредиентный (возникает в течение первого года после острого периода клещевого энцефалита)
3.2. Поздний прогредиентный (возникает спустя год и более после острого периода клещевого энцефалита)
3.3. Спонтанный прогредиентный (возникает без отчетливого острого периода заболевания)
4. ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА
4.1. Рецидивирующее
4.2. Непрерывно прогрессирующее
5. СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ
5.1. Прогрессирование
5.2. Стабилизация

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ

Наиболее распространенной, по нашим данным, является гиперкинетическая форма, которая зарегистрирована в 54 % случаев (52 больных). Среди них преобладают мужчины (80 %). В 50 случаях отмечены укусы клещей и развитие острого клещевого энцефалита. У 2 больных укусы клещей и острый период заболевания отсутствовали.

В остром периоде у всех диагностирована энцефалитическая форма клещевого энцефалита. Состояние больных было тяжелым, с высокой температурой тела и помрачением сознания до сопора и комы. У всех возникали генерализованные судорожные припадки и постоянный миоклонический гиперкинез в мышечных группах верхней части туловища и конечностей. Хронизация процесса отмечалась через различные сроки после острого клещевого энцефалита.

Среди больных гиперкинетической формой наиболее многочисленной представлена группа с синдромом эпилепсии Кожевникова (77 %). Степень тяжести определялась выраженностью гиперкинеза и частотой эпилептических припадков. К легкой степени отнесены припадки, возникающие с интервалом 3 месяца, к средней – с интервалом 1 месяц. При тяжелой степени эпилептического синдрома припадки возникали от 1 до нескольких в неделю. По материалам диспансерного наблюдения установлено, что гиперкинетический синдром в течение дальнейших 3-5 лет постепенно регрессировал, эпилептические припадки исчезали полностью.

Амиотрофическая форма хронического клещевого энцефалита возникла в 36 % случаев (40 больных). Среди них также преобладали мужчины (30 больных). В остром периоде установлена полиомиелитическая и энцефалополиомиелитическая формы заболевания. При полиомиелитической форме атрофические параличи локализовались в шейных мышцах и мышцах плечевого пояса. При энцефалополиомиелитической форме к выше описанной локализации присоединялись поражения двигательных ядер тройничного и бульбарной группы черепно-мозговых нервов.

ВОЗНИКНОВЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Хронический клещевой энцефалит, по имеющимся у нас данным и литературным источникам [5], возникает в сроки от нескольких месяцев до нескольких лет (от 3 до 5), с максимумом возникновения в течение первого года (86 %). Причем, наиболее неблагоприятными в отношении развития хронического процесса являются первые 6 месяцев, когда возникло 65 % хронических заболеваний. Несколько реже хронический клещевой энцефалит возникает во втором полугодии первого года (21 %). Единичные случаи возникновения хронического клещевого энцефалита имеют место на втором и третьем году после острого клещевого энцефалита. Исключительно редко хронический процесс возникает в сроки до 5 лет после острого заболевания. Следовательно, в первый год после перенесения острого клещевого энцефалита имеется наибольший риск перехода острого клещевого энцефалита в хронический, и именно в этом периоде должны быть сосредоточены профилактические мероприятия.

Всех больных по времени возникновения хронического процесса, согласно представленной классификации, целесообразно разделять на несколько типов прогредиентности (прогрессирования). Наибольшее количество случаев относится к раннему прогредиентному хроническому клещевому энцефалиту (86 % больных), при котором хронический процесс возникает в течение первого года после острого периода энцефалита. Поздний прогредиентный тип возникновения развивается через два и более лет и наблюдается значительно реже (10 % случаев).

Большую редкость в Кемеровской области представляет спонтанный прогредиентный тип возникновения хронического клещевого энцефалита (4 %), при котором заболевание дебютирует хроническим течением, а острый период энцефалита не выявляется. Постановка диагноза в таких случаях значительно затрудняется, возникает необходимость проведения тщательного дифференцирования хронического клещевого энцефалита с группой хронически протекающих заболеваний нервной системы, имеющих сходную клиническую картину. По имеющимся многолетним данным изучения клещевого энцефалита мы пришли к выводу, что спон-

танный прогредиентный тип возникновения не типичен для хронического клещевого энцефалита и в большинстве случаев при тщательном анализе развития заболевания у больных хроническим клещевым энцефалитом удается обнаружить слабо выраженные признаки острого периода. В то же время, наши результаты и экспериментальные данные [6] не исключают возможность спонтанного прогредиентного течения хронического клещевого энцефалита. Такие случаи встречаются очень редко и считается, что спонтанное прогредиентное течение следует считать с большей степенью отличительным признаком, чаще свидетельствующим против диагноза хронического клещевого энцефалита, чем за него.

ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Особенности патогенеза хронического клещевого энцефалита отражаются в разновидностях течения болезни. Выделяется рецидивирующий тип течения и непрерывно прогрессирующий [7]. При рецидивирующем типе течения нарастание признаков заболевания происходит через определенные сроки после острого клещевого энцефалита. При непрерывно прогрессирующем типе прогрессирования развитие хронического процесса происходит непосредственно из острого периода заболевания. Среди наблюдаемых нами больных значительно преобладали случаи с рецидивирующим течением (93 %) и только в 7 % случаев отмечалось непрерывное прогрессирование. Количество рецидивов не превышало одного-двух. В дальнейшем у всех больных, независимо от особенностей течения, процесс стабилизировался.

СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Большое значение в характеристике патологического процесса имеет выделение стадии заболевания (прогрессирование, стабилизация). Учет стадии заболевания при постановке диагноза позволяет назначать лечение, соответствующее фазе развития процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многолетнего изучения рассматриваемой малоизвестной врачам формы клещевого энцефалита подтверждают целесообразность использования предложенной классификации хронического клещевого энцефалита. Систематизация имеющихся в настоящее время сведений позволяет получить представление о необычном для клещевого энцефалита течении, проводить дифференциальную диагностику с тяжелыми сходными с ним заболеваниями нервной системы и назначать лечение, соответствующее стадии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Кожевников, А.Я. Особый вид кортикальной эпилепсии /Кожевников А.Я. //Мед. обозрение. – 1984. – Т. 42, Вып. 14. – С. 97-105.
2. Субботин, А.В. О классификации хронического клещевого энцефалита /Субботин А.В., Коваленко В.Н. //Вирусы и вирусные инфекции человека: Тезисы конференции. – М., 1981. – С. 163.
3. Субботин А.В. Диспансеризация больных хроническим клещевым энцефалитом /Субботин А.В. //Журн. невропатол. и психиатрии им. Корсакова. – 1985. – № 2. – С. 172-176.
4. Субботин, А.В. Хронический клещевой энцефалит и дифференцируемые с ним заболевания /А.В. Субботин: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1992. – 28 с.
5. Шаповал, А.Н. Хронические формы клещевого энцефалита /Шаповал А.Н. – Л., 1976. – 174 с.
6. Панов, А.Г. К патогенезу хронических нейровирусных инфекций /Панов А.Г., Команденко Н.И. /Клин. мед. – 1979. – № 2. – С. 29-33.
7. Деконенко, Е.П. Последствия различных клинических форм острого периода клещевого энцефалита /Деконенко Е.П., Уманский К.Г. //Журн. невропатол. и психиатрии им. Корсакова. – 1984. – № 2. – С. 202-207.

УДИНЦЕВА И.Н.[1], ЧЕЧИНА О.Е., ЖУКОВА Н.Г.,
ЛУКАШОВА Л.В., РЯЗАНЦЕВА Н.В., ПОПОНИНА А.М., МАЛЫШЕВА Л.А.[1],
БАРТФЕЛЬД Н.Н.[1], КЕМЕРОВА З.С.[1], БИКТАСОВА А.К., САЗОНОВА Е.В.
Сибирский государственный медицинский университет,
[1]МЛПУ МСЧ «Строитель»,
г. Томск

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

В статье приведены результаты клинико-иммунологического анализа больных с различными формами клещевого энцефалита (КЭ) в Томской области. В последние годы выявлена тенденция к росту числа больных с длительным антигеноносительством вируса КЭ, с преобладанием лиц женского пола, а также среднего и старшего возраста. Выявленный цитокиновый дисбаланс, наряду с нарушением экспрессии цитокиновых рецепторов лимфоцитарными клетками, может являться одной из главных причин неэффективности иммунного ответа при внедрении инфекционного агента в организм и формирования хронической формы инфекционной патологии, в частности, длительного антигеноносительства вируса КЭ.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, Томская область, клинико-иммунологическое исследование.

In the article the results of the clinical immunological analysis of the tick-borne encephalitis in the Tomsk region are represented. The statistics revealing the tendencies to the significant increase of the regional level of the tick-borne encephalitis sickness rate for the last years is given. The ascertained disbalance of cytokines with derangements of expression of cytokines's receptors can be the main cause of inefficiency of immunological response. This fact can be the cause of developing a chronic form of neuroinfection with long-lasting antigenemia of tick-borne encephalitis virus.

Key words: tick-borne encephalitis, Tomsk region, clinical-immunological investigation.

Томская область была и остается активным очагом клещевых инфекций. Среди них наибольшую опасность представляет клещевой энцефалит (КЭ), который является одним из самых распространенных классических природноочаговых заболеваний нервной системы. Несмотря на интенсивное изучение КЭ более полувека, эта проблема актуальна и в настоящее время. Значимость проблемы определяется часто резидуальными явлениями КЭ, приводящими к психоэмоциональным и интеллектуально-мнестическим изменениям, существенно нарушающим социальную адаптацию заболевших.

Практически важным остается вопрос о причинах, приводящих при одном и том же типе возбудителя к различным клиническим проявлениям и исходам инфекции: от полного выздоровления до перехода в хронические формы. Тяжесть клинических проявлений и исходов острого периода, а также непредсказуемость последствий в отдаленном периоде и возможность прогредиентного течения, обуславливают необходимость проведения комплексных клинико-иммунологических исследований КЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе приведены результаты обследования 3392 пациентов (1694 мужчин и 1698 женщин) с острой формой клещевых нейроинфекций: КЭ, микст-инфекция (КЭ и иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ)), а также с длительной антигенемией вируса КЭ, в возрасте от 18 до 70 лет.

Материалами для клинического анализа послужили ретроспективный разбор историй болезни и динамические наблюдения за больными с различными формами КЭ с 2000 по 2007 годы, госпитализированных в острый и отдаленный периоды инфекции на обследование и лечение в городской Центр по профилактике и лечению клещевых инфекций, расположенный на базе МЛПУ МСЧ «Строитель». При установлении диагноза использовали клиническую классификацию КЭ в соответствии с приказом МЗ СССР № 141 от 9 апреля 1990 г., в модификации сотрудниками кафедры инфекционных и нервных болезней Сибирского государственного медицинского университета (2002).

Этиологическую верификацию диагноза осуществляли на основании обнаружения в крови па-

циентов антигена вируса КЭ, специфических IgM и IgG антител методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также РНК вируса КЭ методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР). Общеклинические обследования больных включали сбор эпидемиологического анамнеза, методы профилактики КЭ (плановой вакцинации и экстренной иммунизации), тщательный анализ жалоб при поступлении, а также оценку неврологического статуса пациентов.

Оценку функциональной активности иммунной системы проводили на основании изучения цитокинового профиля пациентов. Концентрацию цитокинов (IL-2, IL-4, IL-10, IL-12 и TNFα) определяли в культуральных жидкостях. Для получения супернатантов выделенные на градиенте плотности Ficoll-Paque (ρ = 1,077 г/см^3) мононуклеары ресуспендировали в полной питательной среде, состоящей из 90 % RPMI-1640, 10 % инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 0,3 мг/мл L-глутамина, 2 мМ/мл HEPES. Стандартизировали количество клеток в суспензии до 2×10^6/мл. Клеточные суспензии в количестве 2 мл инкубировали при 37°С и 5 % CO_2 на протяжении 24 часов. После инкубации клеточные суспезии центрифугировали при 1500 об/мин, клетки осадка исследовали на жизнеспособность. Содержание цитокинов в супернатантах оценивали с помощью твердофазного ИФА согласно протоколу производителя тест-систем на микропланшетном фотометре Multiskan EX.

Уровень экспрессии соответствующих цитокиновых рецепторов (IL2-R, IL4-R, IL10-R, IL12-R, TNF-RI) на лимфоцитах оценивали методом проточной лазерной цитометрии с использованием фикоэритрин-меченных моноклональных антител на проточном цитометре Epics XL.

В контрольную группу были включены 19 здоровых доноров с аналогичными характеристиками по полу и возрасту, не страдавшие инфекционными заболеваниями и не предъявлявшие на момент обследования жалоб соматического профиля.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики. Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий средних величин оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни (для независимых выборок) и Вилкоксона (для зависимых выборок).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследуемые пациенты были разделены на 3 группы:

I группа – 2183 пациента (64,4 %), наблюдавшихся в острый период инфекции с диагнозом «КЭ, лихорадочная форма». Из них, с легкой степенью тяжести – 1151 (40,3 %), средней – 1603 (56,2 %), тяжелой – 99 (3,5 %). Женщин было 1018 (46 %), мужчин – 1165 (54 %). Средний возраст – 48,4 ± 2,4 лет.

II группа – 675 больных (19,9 %), у которых в острый период инфекции диагностировали микст-инфекцию – КЭ и ИКБ. Из них, у 221 человека (32,8 %) были зарегистрированы КЭ, лихорадочная форма, средней степени тяжести и ИКБ, манифестная, эритемная форма; у 454 (77,2 %) – КЭ, лихорадочная форма, средней степени тяжести и ИКБ, манифестная, безэритемная форма. Женщин в данной группе было 328 (49 %), мужчин – 347 (51 %). Средний возраст – 44,6 ± 3,2 лет.

III группа – 534 обследованных (15,7 %), у которых манифестация КЭ была несколько лет назад и в крови определялся антиген вируса КЭ. Под наблюдением находились 352 женщины (66,3 %) и 182 мужчины (33,7 %). Средний возраст – 46,1 ± 3,3 лет.

Проведенный анализ всех обследованных больных в зависимости от пола показал, что в первых двух группах соотношение женщин и мужчин было примерно одинаковым (46 % и 54 % или 1 : 1,13 в 1 группе, 49 % и 51 % или 1 : 1,06 – во 2-й), тогда как в третьей группе отмечалось значительное превалирование женщин (33,7 % и 56,3 % или 1 : 1,49).

Выявленная закономерность, вероятнее всего, может быть объяснена наличием у женщин большего числа сопутствующей патологии, которая может приводить к росту вторичной иммунологической недостаточности. Что, в свою очередь, может явиться фактором риска формирования длительного антигеноносительства вируса КЭ.

Изучение возрастных особенностей пациентов показало, что в первых двух группах больные были сопоставимы по возрасту. Так, процентное соотношение лиц до 40 лет в первой и второй группах составило 37,7 % и 38,5 %, старше 40 лет – 62,3 % и 61,5 %, соответственно. Тогда как в третьей группе обследованных в возрасте до 40 лет было чуть меньше (31,4 %), но значительно преобладали лица старшего поколения (68,6 %).

В последние годы отмечена тенденция к росту числа лиц с резидуальными явлениями КЭ в виде длительного антигеноносительства вируса КЭ и психовегетативного синдрома. Так, если в 2000 г. на лечении находились 31 пациент с последствиями КЭ, то в 2006 г. – уже 96, в 2007 г. – 66 пациентов.

Данную направленность можно объяснить способностью вируса КЭ длительное время сохраняться в активном состоянии даже после адекватного лечения острых форм заболевания, а также дефицитом системы клеточно-гуморального иммунитета пациентов. Согласно современным представлениям, вирусная интервенция мобилизует все врожденные и адаптивные иммунные механизмы,

направленные на ограничение и элиминацию инфекции [1, 2]. В то же время, при формировании инфекционного процесса вирусы, для обеспечения собственного выживания, используют пути, позволяющие им ускользать от действия протективных иммунных реакций организма.

При этом возможность пролонгированного присутствия вирусного агента, обуславливающего клинические проявления инфекции, детерминирована несколькими компонентами: патогенностью инфекционного агента, влиянием факторов окружающей среды и состоянием иммунной системы макроорганизма. Вполне закономерно, что приоритетное значение в генезе дисбаланса иммунного равновесия отводится вирусиндуцированным изменениям иммунокомпетентных клеток. [3, 4, 5].

Анализируя давность заболевания у лиц с длительным антигеноносительством было показано, что 297 пациентов (55,7 %) перенесли острую стадию КЭ 1-5 лет тому назад, 237 человек (44,3 %) – 6-10 лет.

Для больных I группы острый период характеризовался выраженными признаками интоксикации. Ведущим симптомом у большинства обследованных с данной формой КЭ была лихорадка. Так, повышение температуры до 38°С отмечали 84 % обследованных, от 38°С до 40°С и выше – 16 %. Другими, одними из самых распространенных, жалобами у лиц этой группы больных в остром периоде инфекции были головные боли (99,4 %), мышечные боли, особенно в мышцах шеи и проксимального отдела плечевого пояса, а также в области поясницы и в икроножных мышцах (85,4 %).

Постоянными спутниками острого периода при этой форме КЭ были вегетативные нарушения разной степени: гиперемия лица и верхней части туловища (64,5 %). Кроме того, отмечали инъекцию сосудов склер и конъюнктивы (56,4 %). Почти у половины обследованных имело место усиление местного красного дермографизма.

Особенностью неврологических проявлений лихорадочной формы КЭ являлись непостоянные, преходящие и деликатные органические изменения со стороны различных уровней центральной нервной системы. Чаще всего они выявлялись в виде легкого центрального пареза мимических мышц (38,2 %), неравномерности кожных и глубоких рефлексов (29,4 %), нарушения конвергенции и болезненности точек выхода ветвей тройничного нерва (12,2 %). У лиц с лихорадочной формой КЭ длительность температурной реакции не превышала 5-9 дней. С нормализацией температуры исчезали многие явления острого периода, как субъективного, так и объективного плана. Однако наиболее стойко держались вазомоторные расстройства и общая слабость в виде снижения работоспособности.

У пациентов II группы клинические симптомы проявлялись, преимущественно, в виде общеинфекционного синдрома и характеризовались острым началом и более тяжелым течением, в сравнении с лихорадочной формой КЭ. Отмечался синдром интоксикации в виде головной боли (99,6 %), выраженной слабости (98,5 %), быстрой утомляемости (97,8 %), сонливости и слабости (93,9 %), лихорадки, от субфебрильной (89,1 %) до 40°С (10,9 %), озноба (75,3 %), миалгии и артралгии (67,5 %), тошноты (37,6 %). Нередко определяли регионарный к месту присасывания клеща лимфаденит (32,1 %).

В 32,8 % случаев на месте присасывания клеща обнаруживали кольцевидную эритему (10 см и более) – основной клинический признак ИКБ.

Третью группу составили пациенты с различной степенью выраженности признаков психовегетативного синдрома, у которых при серологическом исследовании в крови определялся антиген вируса КЭ.

Ведущей жалобой у больных, ранее перенесших нейроинфекцию, был выраженный психовегетативный симптомокомплекс. Основным симптомом у всех обследованных данной группы (100 %) являлась быстрая утомляемость в виде снижения работоспособности и физической выносливости, общей вялости. Большинство пациентов отмечали повышенную раздражительность (94,2 %), вследствие которой у пациентов возникала рассеянность внимания (97,3 %), что приводило к конфликтам на работе и проблемами в семье. У 98,8 % больных были жалобы на упорные головные боли, особенно к концу рабочего дня и после эмоционального напряжения. Головные боли носили диффузный и ноющий характер, периодически усиливаясь, без четкой локализации, плохо купировались анальгетиками.

Практически половина пациентов (51,7 %) отмечали у себя бессонницу. Больные испытывали трудности при засыпании, сон был поверхностным, беспокойным, не приносящим чувство отдыха.

Наиболее редко встречающимся симптомом инфекции у больных третьей группы являлись мышечные боли с преимущественной локализацией в конечностях, мышцах плечевого пояса (2,8 %). Боли носили разлитой, ноющий характер и не были связаны с физической нагрузкой.

Основным проявлением, характеризующим нарушения со стороны нервной системы, являлась бледность кожных покровов, встречавшаяся у 94,1 % лиц. На втором месте отмечалась повышенная общая потливость (89,9 %), на третьем – гипергидроз дистальных отделов конечностей (80,5 %). Далее, по убыванию – быстрая истощаемость брюшных рефлексов (46,4 %) и лабильность сердечно-сосудистой системы с наклонностью к гипотонии (31,5 %). Наиболее редко встречающимися сим-

птомами являлись синдром Горнера (22,4 %) и слабость конвергенции (19,9 %).

Современные методы лабораторной диагностики позволяют решить большое количество важных вопросов, таких как проникновение вируса в макроорганизм, включение механизмов защиты от антигенного воздействия данного вируса, его последующую элиминацию и циркуляцию антител, для повторной защиты. Так, известно, что проникновение вируса в макроорганизм является сигналом для запуска как неспецифических, так и специфических механизмов самозащиты. Неспецифический иммунный ответ обусловлен повышением уровня интерферонов, обладающих противовирусными свойствами, специфических иммуноглобулинов, активацией системы комплемента и натуральных киллеров [4]. Специфический иммунный ответ направлен непосредственно на элиминацию вируса, а также вирусинфицированных клеток, предотвращая тем самым дальнейшее распространение инфекта в макроорганизме [6]. Регуляция всех реакций в рамках иммунной системы осуществляется цитокиновыми молекулами.

На основании вышеизложенного, в рамках данного исследования проведен анализ продукции цитокинов лимфоцитами обследованных больных с острой формой нейроинфекции. Было выявлено статистически значимое повышение уровня IL-12 у пациентов 1-й группы и снижение уровня IL-4 во 2-й группе, по сравнению с соответствующими показателями у здоровых доноров (табл. 1).

Концентрация других цитокинов практически не отличалась от аналогичных параметров здоровых лиц. Известно, что IL-4 участвует в процессах дифференцировки Т-хелперов (Th0) в Th2. Th2 отвечают за гуморальное звено иммунитета. IL-12, в свою очередь, обладая провоспалительным эффектом, участвует в дифференцировке Th0 в Th1 [7]. Поэтому снижение у обследованных пациентов уровня IL-4 наряду с увеличением концентрации IL-12 свидетельствует о поляризации иммунного ответа по Th1-пути и активации Т-клеточного звена, что обуславливает в острый период заболевания эффективный ответ организма на внедрение инфекционного агента и обеспечивает элиминацию инфектогена из макроорганизма.

При оценке продукции цитокинов у пациентов 3-й группы были выявлены противоположные изменения в цитокиновом профиле. Так, у обследованных лиц, отнесенных к 3-й группе, было отмечено статистически значимое увеличение уровня IL-4 и IL-10 (табл. 1), по сравнению со здоровыми донорами, а также с пациентами 1-й группы, что может служить доказательством поляризации иммунного ответа по Th2-пути и активации В-звена. Вероятно, подобный дисбаланс продукции иммунорегуляторных цитокинов является одной из причин длительной циркуляции инфекционного агента в макроорганизме, поскольку продуцируемые В-клетками иммуноглобулины способны связывать лишь свободно циркулирующий антиген, и неэффективны при проникновении инфекта внутрь клетки [6, 8].

Эффективность функционирования цитокиновой сети обеспечивается не только балансом иммунорегуляторных цитокинов, но и состоянием рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток. Оценка экспрессии цитокиновых рецепторов (IL2-R, IL4-R, IL10-R, IL12-R, TNF-RI) лимфоцитами у пациентов 1-й и 2-й группы с острой формой клещевых нейроинфекций показала значительное снижение количества клеток, несущих данные рецепторы, по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Снижение экспрессии указанных рецепторов является одной из основных причин неэффективности действия цитокинов на иммунокомпетентные клетки, даже при их нормальной цитокинпродуцирующей способности, что негативно отражается на

Таблица 1
Продукция цитокинов лимфоцитами периферической крови у пациентов с клещевыми нейроинфекциями ($\bar{X} \pm s$)

Цитокины	Здоровые доноры (n = 19)	Пациенты с острой формой клещевого энцефалита (n = 15)	Пациенты с острой формой микст-инфекции (n = 13)	Пациенты с длительной антигенемией вируса КЭ (n = 7)
IL-2, пг/мл	43,79 ± 4,56	45,69 ± 3,28 $p_1 > 0,05$	49,46 ± 1,97 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	41,85 ± 1,76 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$
IL-4, пг/мл	92,10 ± 8,36	95,32 ± 6,20 $p_1 > 0,05$	80,31 ± 8,22 $p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,05$	107,45 ± 6,85 $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$
IL-10, пг/мл	56,68 ± 6,26	57,63 ± 5,98 $p_1 > 0,05$	54,35 ± 5,03 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	69,29 ± 6,22 $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$
IL-12, пг/мл	62,16 ± 5,13	72,30 ± 3,35 $p_1 < 0,05$	69,26 ± 5,81 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	63,63 ± 3,95 $p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,05$
TNFα, пг/мл	65,95 ± 6,73	68,65 ± 5,31 $p_1 > 0,05$	66,70 ± 6,30 $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$	63,12 ± 7,36 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$

Примечание: достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями: p_1 - у здоровых доноров, p_2 - у пациентов с острой формой КЭ, p_3 - у пациентов с длительной антигенемией вируса КЭ.

Таблица 2
Экспрессия цитокиновых рецепторов лимфоцитами периферической крови у пациентов с острой формой клещевых нейроинфекций ($\bar{X} \pm s$)

Показатель	Здоровые доноры	Пациенты с острой формой КЭ	Пациенты с острой формой микст-инфекции
Количество IL2-R^+-лимфоцитов, %	94,55 ± 5,41	34,94 ± 3,24 $p_1 < 0,01$	46,35 ± 3,15 $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$
Количество IL4-R^+-лимфоцитов, %	90,28 ± 5,12	44,43 ± 2,90 $p_1<0,01$	36,24 ± 2,13 $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$
Количество IL10-R^+-лимфоцитов, %	96,40 ± 1,34	36,26 ± 2,98 $p_1 < 0,01$	41,73 ± 2,55 $p_1 < 0,01$; $p_2 > 0,05$
Количество IL12-R^+-лимфоцитов, %	94,22 ± 2,77	34,31 ± 2,14 $p_1 < 0,01$	46,88 ± 1,80 $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$
Количество TNF-RI^+-лимфоцитов, %	5,79 ± 1,44	2,03 ± 0,55 $p_1 < 0,01$	2,15 ± 0,30 $p_1 < 0,01$; $p_2 > 0,05$

Примечание: достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями:
p_1 - у здоровых доноров, p_2 - у пациентов с острой формой КЭ.

их функциональной активности и способствует развитию иммунодефицитных состояний.

Таким образом, проведенный нами клинико-иммунологический анализ больных с различными формами КЭ показал, что в последние годы выявлена тенденция к росту числа больных с длительным антигеноносительством вируса КЭ с преобладанием лиц женского пола, а также среднего и старшего возраста. Выявленный цитокиновый дисбаланс, наряду с нарушением экспрессии цитокиновых рецепторов лимфоцитарными клетками, может являться одной из главных причин неэффективности иммунного ответа при внедрении инфекционного агента в организм и формирования хронической формы инфекционной патологии, в частности, длительного антигеноносительства вируса КЭ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Персистенция вирусов: иммунологические и патогенетические аспекты /Маянский А.Н., Буков А.Н., Астафьев Д.Г., Рассанов С.П. //Клин. мед. – 1998. – № 2. – С. 19-25.
2. Хаитов, Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции /Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин //Иммунология – 2000. – № 1. – С. 61-64.
3. Погодина, В.В. Хронический клещевой энцефалит /В.В. Погодина, М.П. Фролова, Б.А. Ерман. – Новосибирск, 1986. – 232 с.
4. Жукова, О.Б. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты /О.Б. Жукова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий //Бюлл. сиб. мед. – 2003. – № 4. – С. 113-119.
5. Черницына, Л.О. Клиническая иммуногенетика клещевого энцефалита: взгляд с позиции невролога-клинициста на современное состояние проблемы эффективности терапии клещевых нейроинфекций /Л.О. Черницына, В.И. Коненков, В.Ф. Прокофьев //Нейроиммунология. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 19-20.
6. Змушко, Е.И. Клиническая иммунология /Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. – СПб., 2001. – 576 с.
7. Кердей, Е.Г. Иммунология /Кердей Е.Г. – Иркутск, 2000. – 232 с.
8. Кетлинский, С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета /Кетлинский С.А. //Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 77-79.

УДИНЦЕВА И.Н.[1], ЧЕЧИНА О.Е., ЖУКОВА Н.Г.,
ЛУКАШОВА Л.В., РЯЗАНЦЕВА Н.В., ПОПОНИНА А.М.,
БАРТФЕЛЬД Н.Н.[1], МАЛЫШЕВА Л.А.[1], КЕМЕРОВА З.С.[1]
[1]МЛПУ МСЧ «Строитель»,
Сибирский государственный медицинский университет,
г. Томск

ПАНАВИР – НОВОЕ В ЭТИОТРОПНОМ ЛЕЧЕНИИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Проблема лечения как манифестных, так и хронических форм клещевого энцефалита (КЭ) остается до сих пор наиболее актуальной и значимой, т.к. не существует на сегодняшний день ни одного этиотропного средства, обладающего высокой эффективностью по отношению к вирусу КЭ. Поэтому поиск новых противовирусных препаратов является одним из злободневных и животрепещущих вопросов нейроинфектологии.

Предложено использовать в острый период КЭ новый российский противовирусный и стимулирующий деятельность иммунной системы препарат растительного происхождения – Панавир (Panavir). Это высокомолекулярный полисахарид, относящийся к классу гексозных гликозидов, в основу которого положен целебный эффект очищенного экстракта побегов лекарственного растения Solanum Tuberosum (цветы картофеля). По механизму действия панавир является протектором и защищает клетки от воздействия вирусов, обладает способностью тормозить репликацию вирусов в инфицированных культурах клеток и приводит к существенному снижению инфекционной активности вирусов, а также повышает жизнеспособность инфицированных клеток и стимулирует выработку лейкоцитарного интерферона, оказывающего противовирусное действие и активизирующее иммунную систему.

В городском центре по профилактике и лечению клещевых нейроинфекций г. Томска в эпидемический сезон 2007 года в комплексном лечении больных с верифицированным диагнозом «КЭ, лихорадочная форма, средней степени тяжести» применяли панавир.

В качестве объекта исследования были 2 группы: основная – 72 пациента, получавших панавир в качестве этиотропного препарата (внутривенно капельно 5,0 на физиологическом растворе один раз в день) в течение 2 дней, и контрольная – 50 больных, принимавших противоклещевой человеческий иммуноглобулин (1 : 160-1 : 320) в течение 3-5 дней. Патогенетическая терапия у всех больных была аналогичной и включала диуретики, инфузионные средства (реополиглюкин) до достижения регресса общеинфекционного синдрома и иммуномодулирующие препараты (циклоферон).

Методы обследования: анализ общесоматического и неврологического осмотров, клинические, биохимические, иммунологические анализы крови, нейропсихологическое тестирование, функциональные показатели инструментальных исследований (РЭГ).

Анализ результатов обследования показал, что в основной группе, по сравнению с контрольной, отмечены достоверно более быстрый регресс головной боли (на 24 %,), снижение температуры (на 29 %), нормализация сна (на 38 %), уменьшение частоты тошноты (на 31 %), светобоязни (на 13 %) и раздражительности (на 27 %), улучшение трудоспособности (на 24 %) ($p < 0,05$).

Динамическое иммунологическое обследование через 14 дней свидетельствовало о полном исчезновении антигена вируса КЭ у 9,7 %, снижении антигенной нагрузки – у 12,5 %, уменьшении титров специфических IgM – у 11,1 %, нарастании титров специфических IgG – у 12,5 % пациентов основной группы. Через 1 месяц у большинства обследованных (88 %) из этой группы зарегистрировано формирование позднего иммунного ответа.

Существенной динамики показателей общеклинических и биохимических анализов крови в обеих группах не наблюдали.

Анализ РЭГ-исследования свидетельствовал о том, что на фоне лечения панавиром быстрее произошла стабилизация пульсового кровенаполнения (на 29 %), улучшился тонус артерий среднего и крупного калибра (на 36 %), нормализовался венозный отток (у 21,2 % больных).

У 27 пациентов основной группы до и после лечения был проведен иммуноферментный анализ крови с определением цитокинового профиля. Исследовали следующие показатели цитокинового профиля: IL-2, IL-4, IL-10, IL-12 и TNFα (таблица 1). В качестве контроля – цитокиновый спектр 29 здоровых доноров.

Известно, что IL-2 и TNFα запускают механизм наработки Th1, что, в свою очередь, приводит к стимуляции функции Т-лимфоцитов и макрофагов и развитию иммунного ответа по клеточ-

Таблица
Продукция цитокинов лимфоцитами периферической крови у больных клещевым энцефалитом

Уровень цитокинов (пг/мл)	Здоровые доноры (n = 29)	Основная группа (n = 27)	
		До лечения	После лечения
IL-2	43,79 ± 4,56	47,65 ± 3,36 $p_1 > 0,05$	62,19 ± 7,40 $p_2 < 0,05$
IL-4	96,46 ± 10,85	110,75 ± 23,67 $p_1 > 0,05$	86,31 ± 8,18 $p_2 > 0,05$
IL-10	56,68 ± 6,26	55,96 ± 6,55 $p_1 > 0,05$	55,32 ± 4,41 $p_2 > 0,05$
IL-12	62,16 ± 5,13	70,22 ± 3,88 $p_1 < 0,05$	63,48 ± 3,98 $p_2 > 0,05$
TNFα	65,95 ± 6,73	68,13 ± 5,27 $p_1 > 0,05$	83,17 ± 7,85 $p_2 < 0,05$

Примечание: p_1 - достоверность различия показателей больных основной группы и здоровых доноров;
p_2 - достоверность различия показателей у пациентов основной группы до и после лечения панавиром.

ному типу, который играет решающую роль в противовирусной защите макроорганизма. Полноценный иммунный ответ завершается активацией макрофагальной системы путем стимуляции выработки IFNγ. IL-4, IL-10, IL-12 запускают Th2, который активирует гуморальный иммунный ответ. Таким образом, запускается клеточный механизм защиты, что сопровождается нормализацией жизненно важных функций организма.

Анализ динамики цитокиновых показателей свидетельствовал о положительном иммуномодулирующем эффекте панавира.

На момент выписки 47,2 % больных основной группы отметили значительное улучшение состояния, 27,8 % – умеренное, 16,7 % – незначительное; 8,3 % пациентов динамики не констатировали. Через 1 месяц 59,3 % пациентов сообщили о значительном улучшении, 28,2 % – об умеренном и 12,5 % – о незначительном.

Полученные данные, свидетельствующие о позитивном влиянии панавира на клиническое течение КЭ и иммунные механизмы защиты макроорганизма, позволяют считать целесообразным его использование в комплексном лечении этой нейроинфекции. Таким образом, панавир может быть рекомендован для широкого применения в клинической практике, наряду с обычными схемами этиотропной терапии острых форм КЭ.

ФРОЛОВА Т.В., ПОГОДИНА В.В., ФРОЛОВА М.П.,
СОБОЛЕВ С.Г., ЗАПУСКАЛОВА О.Б., ФЕДОРОВА И.М.,
ВАЛИКОВА Т.А., НОВИЦКИЙ Б.В., ВАСИЛЬЕВА О.А.
ГУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, г. Москва
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

СЕРОНЕГАТИВНАЯ ФОРМА ПЕРВИЧНО-ПРОГРЕДИЕНТНОГО (СПОНТАННО-ПРОГРЕДИЕНТНОГО) ХРОНИЧЕСКОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Изучено состояние больного З. с прогрессирующей в течение 2-х лет спонтанно-прогредиентной формой хронического клещевого энцефалита (КЭ), развившегося через 10 лет после укуса клеща. Представленный случай уникален тем, что секвенирован полный геном изолированного из продолговатого мозга больного З. штамма Заусаев вируса КЭ в совокупности с детальными и долговременными клиническими, иммунологическими, вирусологическими и патоморфологическими исследованиями больного З. и экспериментальных животных, зараженных штаммом Заусаев. Больной З. погиб в результате активации персистирующего вируса КЭ вследствие спонтанного мутагенеза на фоне иммунодепрессии.

Patient Z. with a progressive (2-year) form of chronic tick-borne encephalitis (TBE) in 10 years after being bitten by a tick was investigated with complex different methods: clinical, immunological, virological, pathomorphological. The complete genomic sequence of strain TBE virus from the patient with spontaneous- progressive form of chronic tick-borne encephalitis was determined firstly, and an attempt was made to correlate the sequence with the biological characteristics of the virus. These studies suggest that the patient Z. died due to increased pathogenicity of the persistent TBE virus following spontaneous mutagenesis and, or after immunosupression.

Способность к персистенции является универсальным свойством всех штаммов вируса клещевого энцефалита (КЭ) [1]. Экспериментально показано различие между штаммами вируса КЭ по способности вызывать персистентную инфекцию у животных и активироваться в процессе персистенции [1, 2, 3, 4, 5]. Хроническое течение болезни могут вызывать штаммы всех 3-х подтипов ВКЭ, но с разной частотой [6, 7, 8]. Особенностью сибирского подтипа является преимущественная способность вызывать хронический КЭ [6, 9, 10].

Первоначальное представление о клещевом энцефалите (КЭ), как о заболевании, исчерпывающемся острым периодом, после которого отмечаются только остаточные явления, склонные к регрессу, давно опровергнуто многочисленными клиническими фактами [11, 12, 13, 14]. Однако без установления этиологической связи с изолированным и идентифицированным штаммом вируса КЭ данная проблема оставалась обсуждаемой и не решенной до конца.

В литературе описаны лишь единичные случаи вирусологического обследования больных с первично-прогредиентной формой хронического КЭ [15]. Изолированные при этой форме заболевания штаммы представляют редкость: примером может быть штамм Прищепа, выделенный Э.А. Кветковой в 1976 г. в Омской области.

Представленный случай уникален тем, что секвенирован полный геном изолированного из продолговатого мозга больного З. штамма Заусаев вируса КЭ в совокупности с детальными и долговременными клиническими, иммунологическими, вирусологическими и патоморфологическими исследованиями больного З. и экспериментальных животных, зараженных штаммом Заусаев.

Из анамнеза больного З., 34 лет: летом 1973 г. самостоятельно удалил присосавшегося клеща на шее справа. Специфический гамма-глобулин не вводился. Против клещевого энцефалита не вакцинировался. Больше присасывания клещей не отмечал.

Заболевание началось без предшествующего острого периода через 10 лет после присасывания клеща и продолжалось около 2-х лет (с июня 1983 г. по март 1985 г.), с постепенным нарастанием специфических для КЭ симптомов (объективные данные, полученные в клинике нервных болезней Томского медицинского института) и закончилось летально [16]. Сопутствующие обстоятельства больного З. — алкоголизм.

Клинико-иммунологическое своеобразие характеризовалось отсутствием показателей специфического иммунитета и постепенным нарастанием неврологической симптоматики. Иммунологическое и вирусологическое исследование образцов крови и ликвора больного З. проводили в динамике. Так,

в 1983 году сыворотка больного исследована в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с антигеном вируса КЭ; в 1984 г. пробы сыворотки изучены в реакции связывания комплемента (РСК), РТГА и в реакции нейтрализации (РН) на мышах со штаммами Софьин и Айна вируса КЭ; в 1985 г. сыворотка крови повторно исследована в РН на мышах с теми же штаммами, однако специфических антител в организме больного З. обнаружить не удалось. Из крови больного пытались выделить вирус КЭ методом заражения сосунков белых мышей (с.б.м) с последующими 3-мя «слепыми пассажами» на с.б.м, но безрезультатно. Отсутствие доказательства специфичности процесса затрудняло диагностику.

Несмотря на давность присасывания клеща, отсутствие острого периода заболевания, отрицательные серологические реакции на КЭ, неврологическая симптоматика указывала на поражение мотонейронов шейного отдела спинного мозга, что позволило поставить предварительный диагноз: «Первично-прогредиентная полиомиелитическая форма хронического КЭ». Дифференциальная диагностика проводилась с боковым амиотрофическим склерозом (БАС), специфическим шейным спинальным процессом, сосудистой миелопатией, передне-роговой формой сирингомиелии, интрамедуллярной опухолью.

Иммунологические тесты первого уровня (определение относительного и абсолютного числа лимфоцитов, Е-розеткообразование, определение уровня различных классов иммуноглобулинов, определение количества иммунных комплексов) позволили обнаружить некоторые отклонения от нормальных показателей. Относительное число лимфоцитов крови во время всех госпитализаций больного колебалось в пределах нормы: 22 %, 32 %, 32 %, 26 %. Абсолютное число лимфоцитов составляло 1,4-1,5 $\times$ 10^9/л, и только в период третьей госпитализации повысилось до 3,0 $\times$ 10^9/л. Количество Т-лимфоцитов, определенное методом Е-розеткообразования, составило 31 %, вместо 50-70 % у здоровых доноров. При стимуляции лимфоцитов антигеном вируса КЭ количество Е-розеткообразующих клеток незначительно повышалось до 38 %, как слабое подтверждение специфичности процесса. Были отмечены значительные изменения в концентрации иммуноглобулинов (Ig) M, G, A в динамике (табл.). Показатели IgM соответствовали норме, а IgG и IgA в несколько раз превышали верхнюю границу нормы в 1985 г. Уровень иммунных комплексов в сыворотке крови колебался в пределах нормальных значений — 79-80 усл.ед. Таким образом, изменение иммунного статуса больного З. характеризовалось пониженным содержанием Т-лимфоцитов и повышенным уровнем IgG и IgA (показатели неспецифического иммунитета).

Таблица
Показатели концентрации иммуноглобулинов класса M, G, A в динамике в сыворотке больного З.

Классы иммуноглобулинов (мг/мл)	1984 год	1985 год
Ig M	0,75	1,16
Ig G	15,4	20,4
Ig A	6,0	13,2

Экспериментально и клинически показано, что в основе патогенеза хронического КЭ лежит способность вируса КЭ к длительной персистенции в мозге и внутренних органах на фоне высоких титров антител в крови экспериментальных животных и больных, и в ликворе больных [1, 2, 17]. Динамика выявления вирусспецифических антител при персистирующей и хронической форме КЭ сильно варьирует: в одних случаях в период ремиссии количество противовирусных антител понижается или исчезает, а в период обострения повышается, в частности, IgM, в других — наоборот. Нами экспериментально показано, что активация персистирующего вируса происходит на фоне иммуносупрессии [2, 3, 4, 5].

У больного З. не удалось выявить вирусспецифические антитела ни в сыворотке, ни в ликворе в различные периоды заболевания, что согласуется с нашими экспериментальными данными на сирийских хомячках по активации персистирующего вируса КЭ [2, 4, 5]. Подобная «серологическая немота» была отмечена в работе Кычановой О.А. [15] у больного первично-прогредиентной формой хронического КЭ, из мозга которого после смерти был выделен вирус при пассировании в мозге беспородных белых мышей на 12-18 сутки после инокуляции, но не идентифицирован. РСК и РТГА чаще оказываются отрицательными или показывают низкий уровень антител в крови больных в фазе прогредиентного течения КЭ. Позитивные реакции и повышение титра антител соответствуют клиническому улучшению или стабилизации процесса [17].

Наряду с этими, существуют данные о снижении титра антител при стабилизации и регрессе хронического процесса и повышении при прогредиентном течении [18], а также о неодинаковой динамике титров антител при прогрессировании Кожевниковской эпилепсии и полиомиелитического синдрома хронического КЭ [19]. Изучение содержания иммуноглобулинов в крови при различных формах КЭ позволило установить первостепенную роль IgM в распознавании ранней и давно перенесенной инфекции. Показана прямая связь между синтезом IgM и длительностью персистеции вируса в организме, что обуславливает диагностическое и прогностическое значение этого иммуноглобулина [20]. Сыворотка крови больного З. характеризовалась нормальным содержанием

IgM и резким увеличением IgA, что могло указывать на глубокие дистрофические нарушения во внутренних органах, появившихся на последнем этапе течения патологического процесса. К факторам, вызвавшим иммунодепрессию, можно отнести врожденные особенности иммунной системы, алкоголизм, частые простудные заболевания в результате переохлаждения.

При вирусологическом исследовании аутопсийного материала от больного З. (продолговатый мозг, шейное утолщение спинного мозга, граница продолговатого и спинного мозга) только из продолговатого мозга удалось выделить вирус КЭ – штамм Заусаев, путем многократного пассирования в мозге сосунков белых мышей и белых мышей [9].

При этом, на уровне каждого пассажа проводили идентификацию изолята, как вируса КЭ в РСК, реакции нейтрализации на мышах (РН) с сыворотками к различным штаммам вируса КЭ (дальневосточного и сибирского подтипов). Кроме того, мозг зараженных животных на уровне каждого пассажа исследовали гистологическими и электронно-микроскопическими методами. Патологические изменения в центральной нервной системе являлись патогномоничными для клещевого энцефалита и подтверждали специфичность патологического процесса (рис. 1 и рис. 2).

В 2002 году секвенирован полный геном штамма Заусаев [10]. Определены аминокислотные замены в белке Е: Е206, Е218, Е234, позволяющие отнести его к сибирскому генотипу и в белке NS1: T277→V и E279→G), предположительно определяющие некоторые его индивидуальные фенотипические маркеры, в частности, особенности его вирулентности. Задача выявления маркеров вирулентности определяла особый смысл секвенирования полноразмерного генома штамма Заусаев, вызвавшего хронический КЭ у человека. Это единственный на настоящее время штамм от больного хроническим КЭ, у которого секвенирован полный геном. Необходимо секвенировать полный геном у большого количества штаммов от больных с хроническим КЭ, чтобы при сравнительном анализе определить маркеры вирулентности и патогенности. Изучение генетических особенностей штаммов, вызывающих хроническую и персистентную инфекцию – новый этап в осмыслении патогенеза различных клинических форм КЭ, механизмов персистенции вируса КЭ и активации персистирующего вируса.

Таким образом, вопросы об иммунологическом статусе больных хроническим КЭ и о влиянии определенных аминокислотных замен в геноме вируса КЭ на способность вируса вызывать хронический процесс (активироваться в процессе персистенции) остаются открытыми для дальнейший исследований.

Рисунок 1
Изменения в центральной нервной системе (ЦНС) сосунка белой мыши при острой форме инфекции, вызванной внутримозговым введением штамма Заусаев (3 пассаж)

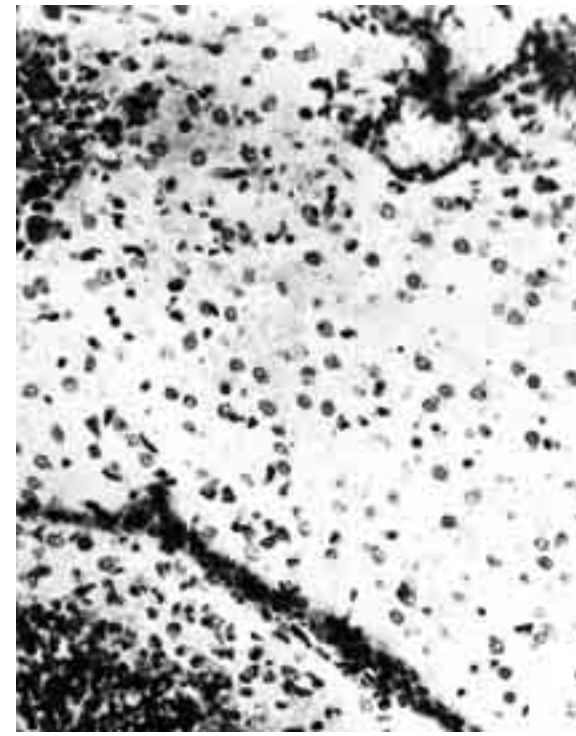
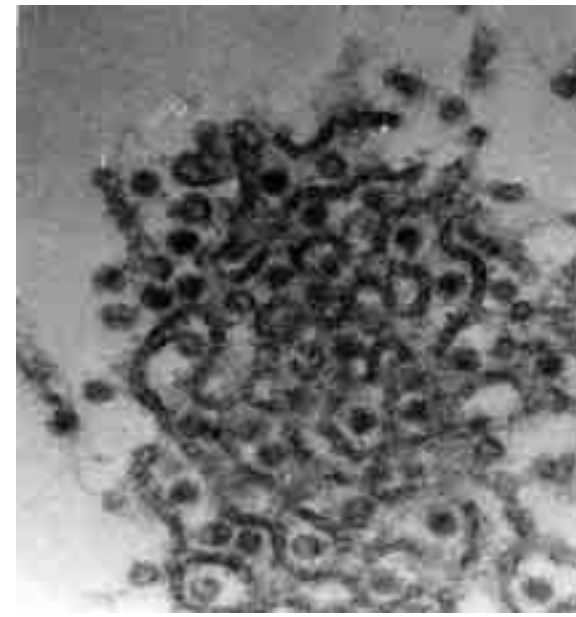


Рисунок 2
Воспалительные изменения в мозжечке. Инфильтрация оболочек и вещества мозга. Выпадение клеток Пуркинье, пролиферативная реакция глии



ЛИТЕРАТУРА:

1. Погодина, В.В. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез /Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. – Новосибирск, 1986. – 234 с.
2. Фролова, Т.В. Патогенез персистентной инфекции и активация вируса клещевого энцефалита, длительно персистирующего в организме сирийских хомячков /Т.В. Фролова: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1984.
3. Характеристика длительно персистирующих штаммов вируса клещевого энцефалита при различных формах хронического процесса у животных /Фролова Т.В., Погодина В.В., Фролова М.П., Кармышева В.Я. //Вопр. вирусол. – 1982. – № 4. – С. 89-95.
4. Активирующий эффект циклофосфана на поздних этапах персистенции вируса клещевого энцефалита /Фролова Т.В., Погодина В.В., Ларина Г.И. и др. //Вопр. вирусол. – 1982. – № 5. – С. 578-585.
5. Фролова, Т.В. Активирующий эффект адреналина, преднизолона и винкристина на отдаленных сроках персистенции вируса клещевого энцефалита /Фролова Т.В., Погодина В.В. //Вопр. вирусол. – 1984. – № 1. – С. 103-108.
6. Погодина, В.В. Мониторинг популяций вируса клещевого энцефалита и этиологической структуры заболеваемости за 60-летний период /Погодина В.В. //Вопр. вирусол. – 2005. – № 3. – С. 7-13.
7. Haglund, M. Tick-borne encephalitis – pathogenesis, clinical course and long-term follow-up /Haglund M., Gunther G. //Vaccine. – 2003. – V. 21, Suppl. 1. – P. 11-18.
8. Tick-borne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis /Mickiene A., Laiskonis A., Gunther G. et al. //Clin. Infect. Dis. – 2002. – V. 35(6). – P. 650-658.
9. Isolation of tick-borne encephalitis virus in Siberia from a patient with a slow progressive (chronic) form of encephalitis /Frolova T.V., Gritsun T.S., Frolova M.P. et al. //XII International Congress of Virology. – Paris, 2002. – V. 1271. – P. 425.
10. Characterization of a Siberian virus isolated from a Patient with progressive chronic tick-borne Encephalitis /Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I. et al. //J. of Virology. – 2003. – V. 77, N 1. – P. 25-36.
11. Гольман, С.В. Хронические прогрессирующие формы клещевого энцефалита /Гольман С.В. //Журн. невропатол. и психиатрии. – 1941. – Т. 10, в. 4. – С. 36-40.
12. Уманский, К.Г. Структура прогредиентных форм клещевого энцефалита /Уманский К.Г., Деконенко Е.П. //Журн. невропатол. и психиатрии. – 1983. – № 8. – С. 1173.
13. Чумаков М.П. Клещевой энцефалит человека /М.П. Чумаков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1944.
14. Шаповал, А.Н. Хронические формы клещевого энцефалита /Шаповал А.Н. – Л., 1976. – 175 с.
15. Изучение своеобразного вируса, выделенного от больного с прогредиентным течением клещевого энцефалита с летальным исходом /Кычанова О.А., Минаева В.М., Вайсман И.Ш., Тихомирова В.В. //Клещевой энцефалит и вирусные геморрагические лихорадки. – Омск, 1963. – С. 83-84.
16. Клинико-иммунологическое и вирусологическое исследование случая первично-прогредиентной формы клещевого энцефалита /Васильева О.А., Погодина В.В., Федорова И.М., Новицкий Б.В. //Клещевой энцефалит: Тр. Ин-та им. Пастера. – Л., 1989. – Т. 65. – С. 71-77.
17. Реннэ, Т.Ф. О некоторых гиперкинетических формах клещевого энцефалита с первично хроническим прогредиентным течением – «обезглавленных» /Реннэ Т.Ф. //Клещевой энцефалит и вирусные геморрагические лихорадки. – Омск, 1963. – С. 317-321.
18. Серологическая характеристика хронического клещевого энцефалита /Минаева В.М., Гарлина М.Ф., Стародубцева Г.И. и др. //Вопросы медицинской вирусологии. – М., 1975. – С. 68-69.
19. К вопросу о клинико-иммунологических параллелях при прогредиентном течении клещевого энцефалита /Коваленко В.Н., Сокол Е.А., Селютина И.А. и др. //Вопросы мед. вирусологии. – М., 1975. – С. 387-388.
20. Кветкова, Э.А. Диагностическое и прогностическое значение иммуноглобулинов класса М при клещевом энцефалите /Кветкова Э.А. //Арбовирусы. – Таллин, 1984. – С. 100-101.

ХАЗОВА Т.Г., ДАНЧУК Г.М.
ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае», г. Красноярск,
Филиал ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае» в г. Минусинске

ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ИКСОДОВЫМИ КЛЕЩАМИ В ЮЖНЫХ РАЙОНАХ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

На юге Красноярского края в зоне степной Минусинской котловины размещены природные очаги клещевых инфекций: клещевого энцефалита, иксодовых клещевых боррелиозов, клещевого риккетсиоза, среди них наиболее активными являются очаги клещевого риккетсиоза. В общей структуре клещевых инфекций преобладает клещевой риккетсиоз и составляет 88,1 %, на долю клещевого энцефалита приходится 6,9 %, клещевого боррелиоза – 5 %. В результате зоолого-энтомологического мониторинга в зоне степной Минусинской котловины установлен видовой состав иксодовых клещей и грызунов, являющихся носителями инфекций, определены уровни параметров сочленов паразитарных систем клещевых инфекций, изучены феноявления иксодовых клещей, генотипированы виды боррелий и риккетсий, циркулирующие на данной территории, установлены их экологические связи с определенными видами переносчиков. Результаты мониторинга служат основой для прогнозирования эпизоотологической и эпидемиологической ситуации в зоне степной Минусинской котловины. Составляются краткосрочные факторные и экстраполяционные экспертные прогнозы состояния природных очагов и их эпидемиологического проявления, что позволяет планировать и осуществлять оптимальные меры профилактики клещевых инфекций на юге Красноярского края.

In the Southern Krasnoyarsk region there are natural foci of tick-borne infections: tick-borne encephalitis, tick-borne borreliosis, tick-borne rikkettsiosis. In general structure of tick-borne infections rikkettsiosis predominates (88.1 %), tick-borne encephalitis – 6.9 %, tick-borne borreliosis – 5 %. The results of zoo-enthomological monitoring in the Minusinsk area the variety of ixodid ticks and rodents were established, levels of parameters of tick-borne parasite systems members were detected, phenotypes of ixodid ticks were investigated, species of borrelia and rikkettsia that circulate in this area are genotyped ecological connections with different vector species were researched. Results of the monitoring are the base for prognosis epizoothological and epidemiological situation in this high endemic area.

Природно-очаговые клещевые инфекции остаются одной из актуальных проблем патологии населения Сибири. Иксодовые клещи (Acari, Ixodidae) являются переносчиками природно-очаговых инфекций вирусной, бактериальной, риккетсиозной и спирохетозной этиологии. Благодаря внедрению новых молекулярно-генетических методов исследования, в последнее десятилетие расширился список возбудителей клещевых инфекций, вслед за боррелиями, в клещах обнаружены эрлихии, анаплазмы [1, 2], новые виды риккетсий [2, 3].

На юге Красноярского края, в зоне степной Минусинской котловины распространены актуальные природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами: вирусный клещевой энцефалит (КЭ), иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ), клещевой риккетсиоз (КР). В общей структуре клещевых инфекций КЭ составляет 6,9 %, ИКБ – 5 %, КР – 88,1 %. Ландшафтные, геоботанические и фаунистические особенности зоны наиболее благоприятны для существования природных очагов клещевого сыпного тифа, тогда как в целом на территории Красноярского края наибольшее распространение имеют природные очаги КЭ. В Красноярском крае среди клещевых инфекций преобладает КЭ и составляет 65,5 %, ИКБ – 21,7 %, КР – 12,8 %.

С 1995 года по 2007 год в г. Минусинске и Минусинском районе зарегистрировано 40 случаев КЭ. За данный период регистрировалось от 1 до 8 случаев заболеваний КЭ в год, показатель заболеваемости составлял от 0,9 до 7,7 на 100 тыс. населения. В отдельные годы (1996, 2007) заболеваемость КЭ не регистрировалась. Заболевания КЭ отмечались в 9 населенных пунктах Минусинского района. В структуре больных преобладало взрослое городское население. На долю городских жителей приходилось 70 % от общего числа случаев КЭ, на долю детей до 14 лет – 17,5 %. Эпидемический сезон КЭ в зоне Минусинской котловины длится 6 месяцев, с апреля по сентябрь. Максимум заболеваний приходится на июнь (26,3 %) и июль (42,1 %).

Иксодовые клещевые боррелиозы регистрируются в зоне степной Минусинской котловины с 1993 года. За 13 лет (1995-2007 гг.) выявлено 29 заболеваний ИКБ (показатель составил от 0,9 до 5,8). Основная часть заболевших зарегистрирована среди взрослых (92,3 %) городских (69,2 %) жителей. Заболевания ИКБ отмечались в г. Минусинске и 8 населенных пунктах района. Эпидемический сезон ИКБ длится 5 месяцев, с мая по сентябрь, с максимумом заболеваний в мае (25,9 %) и августе (37 %).

Число зарегистрированных заболеваний клещевым риккетсиозом в 1995-2007 годах значительно выше и составило 508, при этом ежегодно регистрировалось от 28 до 55 случаев. Показатель заболеваемости КР за этот период находился в пределах 27,1-51,6. Заболевания отмечались в г. Минусинске и 37 населенных пунктах Минусинского района. В структуре больных преобладало взрослое (67,1 %) сельское (62,6 %) население. Эпидемический сезон КР длится 8 месяцев, с марта по октябрь. Максимум заболеваний приходится на май (40,7 %) и июнь (29,3 %), что определяется сезонной активностью основного переносчика – клещей Dermacentor nuttalli.

В течение 14 лет (1994-2007 гг.) на юге Красноярского края в зоне степной Минусинской котловины, с целью мониторинга природных очагов клещевых инфекций, регулярно проводились наблюдения на стационарных участках, наиболее типичных для природных очагов КЭ, ИКБ, КР: учеты численности имаго и преимагинальных фаз иксодовых клещей, мышевидных грызунов, сбор имаго клещей для определения их инфицированности КЭ, ИКБ, КР. Для изучения распространенности, численности, видового состава и зараженности клещей проводились рекогносцировочные обследования территорий южных районов Красноярского края.

Учеты численности иксодовых клещей проводились по стандартным методикам – на учетчика и на волокушу на 1 км пути. Учеты численности грызунов, личинок и нимф клещей на них осуществлялись ежедекадно расстановкой 100 давилок Геро с последующим подсчетом индексов обилия грызунов, личинок и нимф клещей.

Исследования клещей по определению их инфицированности возбудителями КЭ, ИКБ, КР, изучение иммунной прослойки грызунов к КЭ проводились на базе отделений особо-опасных инфекций и вирусологических исследований лаборатории ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае». Индикация возбудителей КЭ проводилась иммуноферментным методом (ИФМ) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для индикации возбудителей ИКБ использовался метод темнопольной микроскопии содержимого кишечника клещей и метод ПЦР. Возбудители КР идентифицировались методом реакции иммунофлюоресценции (РИФ) и методом ПЦР.

За указанный период проведено 3564,0 км учетов имаго иксодид, отработано в природе 14600 ловушко-суток, 8500 капкано-суток для учетов численности мелких мышевидных грызунов, собрано 18043 имаго иксодид для лабораторных исследований на наличие возбудителей КЭ, ИКБ, КР, из них Ixodes persulcatus – 9075 экз., Haemaphisalis concinna – 4506 экз., Dermacentor nuttalli – 4462 экз., отпечатков крови мышевидных грызунов на КЭ – 533 шт.

В зоне степной Минусинской котловины размещены уникальные природные очаги с разнообразным видовым составом членистоногих и грызунов. Основными представителями иксодовой фауны, имеющими эпидемиологическое значение в резервации и передаче человеку возбудителей КЭ, ИКБ и КР, являются клещи Ixodes persulcatus (Schulze), Dermacentor nuttalli (Olen) и Haemaphysalis concinna (Koch.). Имеются участки очаговой территории, где в одной стации обитают все три массовых вида иксодовых клещей. Следует отметить, что в зоне степной Минусинской котловины обычными являются еще 2 вида рода Dermacentor: D. reticulatus (Herm) и D. silvarum (Ol).

Основную роль в прокормлении преимагинальных фаз иксодовых клещей в очагах КЭ и ИКБ выполняют полевки красные, красно-серые, лесные мыши и бурозубки. В очагах клещевого риккетсиоза доминирующим видом среди грызунов является суслик длиннохвостый.

Таежный клещ Ixodes persulcatus, по данным наших наблюдений, достигает наиболее высокой численности в окрестностях с. Тигрицкое, с. Восточное Минусинского района (12,4-47,5). На стационаре с. Тигрицкое средние показатели за 10 лет (1998-2007 гг.) составили: сумма подекадных индексов обилия клещей – 81,9, средне-сезонный показатель – 8,6, максимальный показатель – 31,1 клещей на 1 км; вирусофорность – 1,6 ± 0,7 %, зараженность боррелиями – 8,1 ± 1,1 %; процент попадания мышевидных грызунов – 6,8; иммунитет грызунов к клещевому энцефалиту – 12,2 %; показатель прокормления личинок клещей – 2,9, нимф – 1,1.

Первые активные клещи Ixodes persulcatus в разные годы появляются 10-29 апреля, начало массовой активности клещей – 18 апреля – 17 мая, максимальная численность отмечается с 29 апреля по 27 мая, окончание массовой активности – 17 июня – 15 июля, период массовой активности длится 30-82 дней. Последние клещи в природе отмечаются 26 июля – 28 августа, весь период активности клещей – от 92 до 115 дней.

Высокая численность клещей Haemaphisalis concinna наблюдалась нами также в окрестностях

сел Тигрицкое и Восточное Минусинского района (7,0-45,0). На стационаре с. Тигрицкое средние показатели за 10 лет составили: сумма подекадных индексов обилия клещей – 27,7, среднесезонный показатель – 3,3, максимальный показатель – 18 клещей на 1 км; вирусофорность – 1,1 ± 0,5 %, зараженность боррелиями – 5,7 ± 0,9 %; зараженность риккетсиями – 5,1 ± 1,4 %; процент попадания мышевидных грызунов – 6,8; показатель прокормления личинок клещей – 0,2, нимф – 0,3.

Первые активные клещи Haemaphisalis concinna на стационаре появляются 18 апреля – 7 мая, начало массовой активности – 28 апреля – 25 мая, пик численности приходится на 28 апреля – 5 июня, конец массовой активности – на 17-30 июня, последние клещи в природе регистрируются 26 июля – 9 августа. Период массовой активности длится 30-84 дней, весь период активности клещей составляет от 74 до 111 дней.

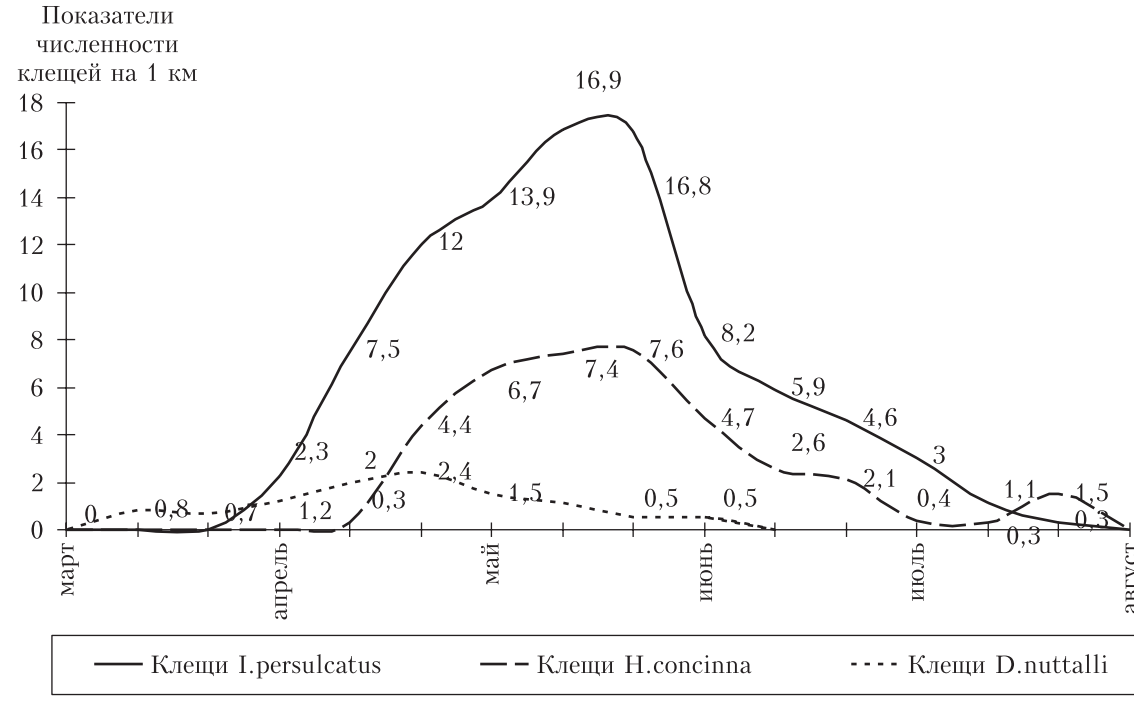
Клещи Dermacentor nuttalli распространены на юге Красноярского края повсеместно, однако наибольшей численности достигают в зоне степной Минусинской котловины. Наиболее высокой численности клещи данного вида достигают в окрестностях г. Минусинска и сел района: Быстрая, Прихолмье, Малая Минуса, Луговское, Тесь, Городок, Новотроицкое (7,6-45,8).

На стационаре с. Быстрая средние показатели за 10 лет составили: сумма подекадных индексов обилия клещей – 23,4, средне-сезонный показатель – 3,5, максимальный показатель – 22,1 клещей на 1 км; риккетсиофорность – 8,7 ± 1,2 %,; процент попадания длиннохвостых сусликов (основных прокормителей) – 2,7; показатель прокормления личинок клещей – 1,73, нимф – 0,99.

Первые активные клещи Dermacentor nuttalli на стационаре появляются 13 марта – 12 апреля, начало массовой активности – 26 марта – 29 апреля, максимальная численность клещей отмечается 5 апреля – 11 мая, окончание массовой активности – 26 апреля – 28 мая, последние клещи в природе регистрируются 12 мая – 15 июня. Период массовой активности длится 22-62 дней (в среднем, 33 дня), весь период активности клещей за сезон – от 44 до 94 дней, в среднем, 63 дня. Соотношение периодов активности и численности трех основных видов иксодовых клещей на юге Красноярского края представлено на рисунке 1.

На основе зоолого-энтомологических наблюдений составляются краткосрочные факторные и экстраполяционные экспертные прогнозы состояния природных очагов КЭ, ИКБ, КР и численности клещей. Краткосрочные прогнозы строятся с использованием метода Л.В. Бабенко, М.А. Рубина [4], при этом учитывается изменение обилия грызунов – прокормителей личинок и нимф, показатели прокормления нимф клещей, процент перелинявших нимф, дополнительно учитываются такие характеристики природного очага, как из-

Рисунок 1
Сезонный ход активности клещей I. persulcatus, H. concinna, D. nuttalli в зоне степной Минусинской котловины за 2000–2005 гг.



менение уровней иммунитета грызунов, вирусофорности клещей.

Изменение численности грызунов приводит к изменению показателей прокормления личинок и нимф клещей, а это, в свою очередь, определяет подъемы численности взрослых клещей на следующий год и уровень заболеваемости клещевыми инфекциями. Эпидемиологическое проявление природных очагов оценивается дополнительно экстраполяционным экспертным методом с использованием трендов (рис. 2, рис. 3). Прогнозы изменения лоймопотенциала природных очагов клещевых инфекций в Красноярском крае в последнее десятилетие оправдываются в 86 % [5, 6].

На уровень заболеваемости клещевыми инфекциями в большей степени влияют такие показатели, как средне-сезонная численность и зараженность клещей. В частности, установлена прямая средней степени корреляции между показателями заболеваемости КЭ и средне-сезонной численностью клещей за 15-летний период ($r = 0,58$), между показателями заболеваемости КР и риккетсиофорностью клещей ($r = 0,57$) в зоне степной Минусинской котловины.

Осуществлен скрининг клещей, собранных в Красноярском крае на наличие ДНК боррелий и риккетсий с использованием метода ПЦР совместно с Омским НИИ природноочаговых инфекций Минздрава России [2, 3, 7]. В результате проведенных исследований, в клещах I. persulcatus, собранных в Минусинском районе, обнаружены боррелии геновидов B. afzelii ($14,9 \pm 3,3$ %) и B. garinii ($6,1 \pm 2,2$ %). В $4,3 \pm 1,9$ % клещей были обнаружены боррелии обоих геновидов одновременно. Общий уровень инфицированности клещей боррелиями составил $22,8 \pm 3,8$ %.

При исследовании клещей H. concinna из Минусинского района (с. Тигрицкое) в 2000 г. с использованием ПЦР обнаружена зараженность H. concinna боррелиями геновида B. Afzelii [7, 8]. Исследовано 73 клеща, зараженность выявлена в 6,8 %. В результате, впервые установлена зараженность боррелиями клещей рода Haemaphysalis и вида H. concinna.

В ходе исследования 56 экземпляров клещей H. concinna (38 экземпляров из Каратузского района, 18 – из Минусинского) в 3-х выявлена риккетсиальная ДНК. При идентификации нуклеотидных последовательностей в GenBank, была выявлена ДНК, имеющая 100 % гомологии по гену gltA с Rickettsia heilongjiangensis. Это – первые находки Ricketsia heilongjiangensis в клещах H. concinna на территории России. Ricketsia heilongjiangensis относится к «новым» патогенам человека и впервые была изолирована из клещей D. silvarum в провинции Heilongjiang в КНР в 1982 г.

Из всех трех массовых видов иксодовых клещей, собранных на юге края и в зоне степной Минусинской котловины, гентипированы новые виды риккетсий. Rickettsia sibirica, Rickettsia sp. DnS 14, Rickettsia sp. DnS 28, R. heilongjiangensis генотипированы в клещах D. nuttalli и H. concinna. Candidatus Rickettsia tarasevichiae и Ricketsia sp. AT-1 связаны только с клещами I. persulcatus. При этом Rickettsia sibirica – известный классический патоген, R. heilongjiangensis – «новый» патоген. К риккетсиям с неизученной патогенностью относятся Rickettsia sp.DnS14, Rickettsia sp. DnS28, Candidatus Rickettsia tarasevichiae и Rickettsia sp. AT-1.

С целью выявления эрлихий и анаплазм проведены исследования трех видов иксодовых клещей, собранных на юге Красноярского края: I. persulcatus – 20 экз., H. concinna – 56 экз., D. nuttalli – 33 экземпляра. На данном этапе исследований ДНК эрлихий и анаплазм в иксодовых клещах Красноярского края не выявлены, хотя их присутствие не исключается, судя по результатам исследования клещей из смежных территорий.

В результате зоолого-энтомологического мониторинга на юге Красноярского края определен видовой состав членистоногих и грызунов, переносчиков инфекций, установлены уровни параметров паразитарных систем клещевых инфекций, генотипированы виды боррелий и риккетсий, установлены их экологические связи с определенными видами возбудителей. Результаты мониторинга служат основой для прогнозирования эпизоотологической и эпидемиологической ситуации в зоне степной Минусинской котловины. Составляются кратковременные факторные и экстраполяционные экспертные прогнозы, что позволяет планировать и осуществлять оптимальные меры профилактики клещевых инфекций на юге Красноярского края.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Коренберг, Э.И. Эрлихиозы – новая для России проблема инфекционной патологии /Э.И. Коренберг //Мед. паразитол. и паразит. бол. – 1999. – № 4. – С. 10-16.
2. Шпынов, С.Н. Эколого-эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты изучения природных очагов риккетсиозов и эрлихиозов в России /С.Н. Шпынов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Омск, 2004. – 42 с.
3. Выявление новых генотипов риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки на юге Урала, в Сибири, на Дальнем Востоке и Казахстане /С.Н. Шпынов, Н.В. Рудаков, В.К. Ястребов и др. //Эпидемиол. и инф. бол. – 2005. – № 1. – С. 23-27.
4. Бабенко, Л.В. Упрощение методики прогноза обилия пастбищных клещей р. Ixodes и некоторые данные по их биологии /Л.В. Бабенко, М.А. Рубина //Мед. паразитол. и паразит. бол. – 1963. – № 1. – С. 13-17.
5. Хазова, Т.Г. Результаты паразитологического мониторинга природных очагов клещевых инфекций в Красноярском крае /Хазова Т.Г. //Современная ситуация и перспективы борьбы с клещевыми инфекциями в 21 веке: матер. Всерос. науч.-практ. конф. – Томск, 2006. – С. 141-143.

Рисунок 2
Заболеваемость и состояние природного очага клещевого энцефалита в зоне степной Минусинской котловины

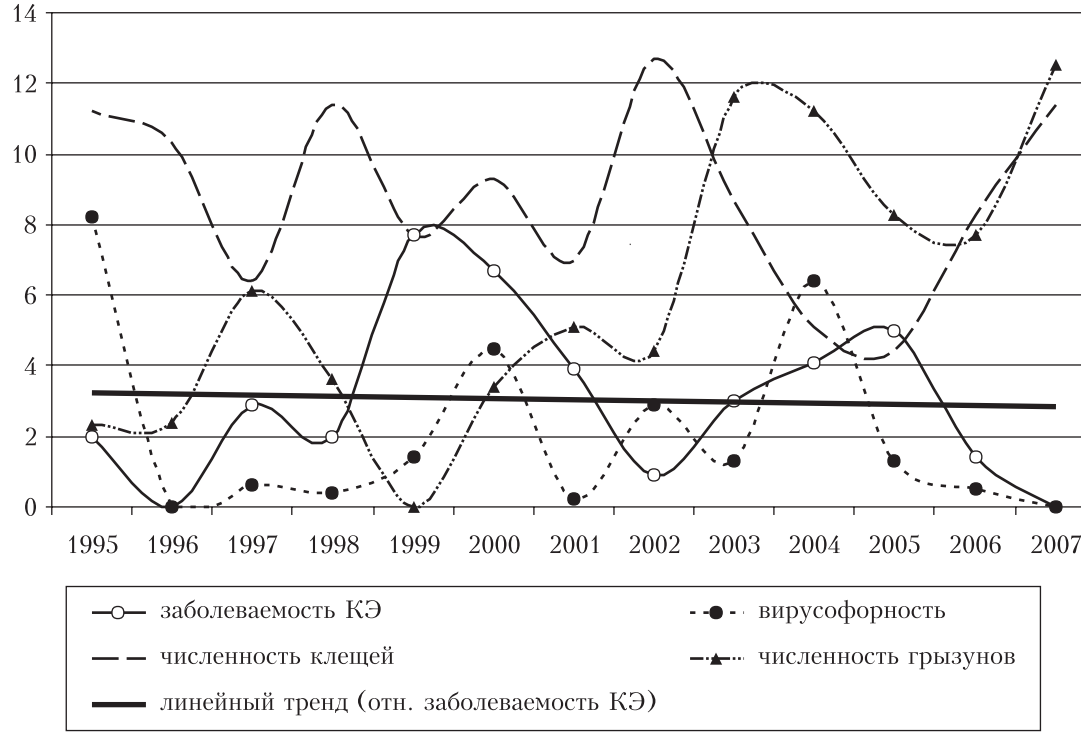
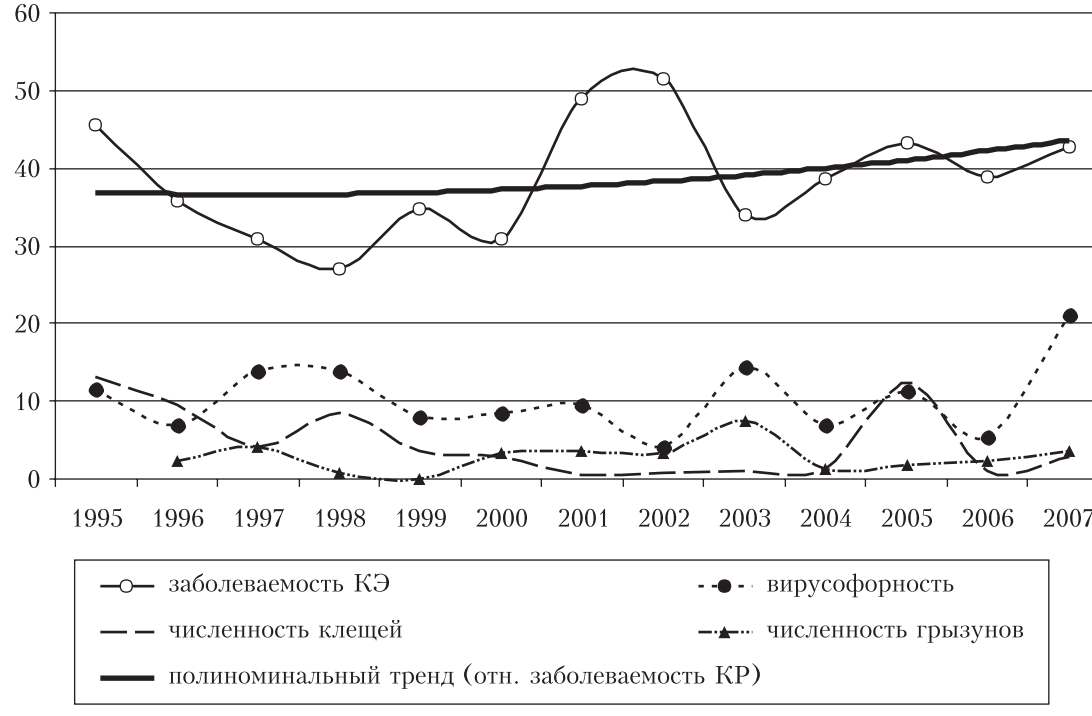


Рисунок 3
Заболеваемость и состояние природного очага клещевого риккетсиоза в зоне степной Минусинской котловины



6. Хазова, Т.Г. Эколого-паразитологическая характеристика природных очагов КЭ в Красноярском крае /Хазова Т.Г. //Бюлл. сиб. отдел. РАМН: Матер. конф., посв. 70-летию открытия вируса КЭ Владивосток. – Новосибирск, 2007. – С. 94-97.
7. Рудакова, С.А. Иксодовые клещевые боррелиозы в сочетанных природных очагах трансмиссивных инфекций Западной Сибири /С.А. Рудакова: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Омск, 2007. – 38 с.
8. Сочетанный природный очаг четырех трансмиссивных инфекций в ареале клещей Haemaphysalis concinna в Красноярском крае /Т.Г. Хазова, В.К. Ястребов, С.А. Рудакова и др. //Актуальные аспекты природноочаговых болезней. – Омск, 2001. – С. 82-83.

ХОРОШИЛОВА Л.С.
Кемеровский государственный университет,
г. Кемерово

ВЛИЯНИЕ ЧРЕЗВЫЧАЙНОЙ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В КУЗБАССЕ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ

Решение экологических проблем в Кемеровской области во многом связано с анализом главных причин происхождения экстраординарной экологической ситуации и с определением стратегических и тактических путей их решения.

Solving environmental problems in the Kemerovo area in many aspects is considered in the article. The analysis of the main reasons of an origin of an extraordinary ecological situation is given, strategic and tactical ways of its solving are determined. In 1992 the ecological situation in the Kemerovo area has been formulated as extreme by the decision of the Board of the Ministry of preservation of the environment of the Russian Federation. Intensive operation of natural riches of the region (output of huge stocks of coal and ferriferous ores), full ignoring interests of environment, and the living population in historically short terms have exhausted opportunities of self-restoration of the surrounding natural environment and natural resources. In parallel rough enterprises of black and nonferrous metallurgy, the chemical and defensive industry developed. Introduction of the power-intensive enterprises has demanded construction of the cascade of thermal power stations; a severe Siberian climate and settlementlike type of infrastructure with hundreds of small boiler-houses occured on a background of huge scales of destroyed (about 43,2 %) forests. One of regional the ecological dangers influencing deterioration of health is distribution of ticks and increase of cases of TBE disease. In the Kemerovo area some decrease of TBE is marked for last years. In 2005 from 34116 persons, addressed concerning tick biting in treatment-and-prophylactic establishments, 33516 persons have received immunopreventive aid (99,3 %) in comparision with (98,2 %) in 2004. Emergen injections of antibodies allow to lower the quantity of patients from the addressed with tick bites more than in 20 times.

В 1992 году решением Министерства охраны окружающей среды РФ экологическая ситуация в Кемеровской области была определена как чрезвычайная.

Интенсивная эксплуатация природных богатств региона и, прежде всего, огромных запасов каменного угля и железосодержащих руд при полном игнорировании не только интересов окружающей среды, но и проживающего на территории населения, в исторически короткие сроки истощила возможности самовосстановления окружающей природной среды и природных ресурсов. Параллельно с угледобычей в регионе бурными темпами развивались предприятия черной и цветной металлургии, химической и оборонной промышленности. Введение в строй энергоемких предприятий потребовало строительства каскада тепловых энергетических станций, а суровый сибирский климат и поселковый тип развития инфраструктуры — строительства сотен небольших котельных. Все это происходило на фоне огромных масштабов лесосводки, уничтожившей около 43,2 % лесных массивов на территории области,

В результате такого интенсивного техногенного вмешательства уже к концу 70-х годов прошлого века Кемеровская область вышла на первое место в Российской Федерации по загрязнению атмосферного воздуха, причем 3 ее города входят в первую десятку городов СССР с наивысшим фоновым загрязнением воздушного бассейна.

Все это усугубляет опасность для населения. Основной водоисточник питьевого и хозяйственного водоснабжения региона — река Томь — не только превращается в реку, опасную для питьевого водопотребления, но и теряет свои рекреационные возможности. Содержание таких токсичных соединений, как фенолы, хлорорганические соединения, нитраты и нитриты, превышает ПДК в десятки и сотни раз. На водоснабжение из подземных водоисточников переводится не только г. Юрга, но и г. Томск — областной центр соседнего региона.

С катастрофической быстротой выводятся из сельскохозяйственного оборота пахотные земли, замещаясь золоотвалами, породными отвалами, гидроотвалами, различного вида шламохранилищами. Количество накопленных к концу 80-х годов промышленных отходов исчисляется сотнями миллионов тонн.

Таким образом, к началу XXI века Кемеровская область становится наглядным примером то-

го, во что может превратиться наша планета при бездумной и бесконтрольной погоне за сиюминутной экономической выгодой.

Интенсивное антропогенное воздействие на окружающую среду приводит к реакции не только биологических ресурсов региона, исчезновению целого ряда представителей типичной флоры и фауны, усыханию пихты на огромных территориях Кузнецкого нагорья, практически полному исчезновению рыбных запасов в реке Томь, но и к серьезным проблемам с возможностями проживания в регионе основного создателя проблемы – человека. Средняя продолжительность жизни населения Кемеровской области ежегодно снижается, по некоторым хроническим заболеваниям область устойчиво занимает одно из первых мест в стране, распространенность ряда детских онкологических заболеваний, а также врожденных уродств, в сотни раз превышает этот показатель в экономически развитых странах Европы. На увеличение общей заболеваемости в регионе оказывает влияние и заболеваемость клещевым энцефалитом. В Кемеровской области за последние годы зарегистрировано заболеваний клещевым энцефалитом в количестве 37-57,8 %.

Смена экономических ориентиров в последнее десятилетие привела к развитию в стране прогрессивно нарастающего экономического кризиса, сопровождающегося спадом производства, полной или частичной остановкой деятельности крупных промышленных предприятий. Этот процесс в полной мере захватил и Кемеровскую область, причем, по оценке ряда экономистов, кризисные явления проявились в ней, пожалуй, наиболее сильно, по сравнению с другими регионами.

Прогрессирующий спад производства не привел к ожидаемому параллельному спаду антропогенного влияния на окружающую природную среду. Например, в связи с тем, что в 1985-1990-х годах наметилась тенденция промышленности к увеличению инвестиций в охрану окружающей среды, внедрению новых, более экологичных и ресурсосберегающих технологий, а строительство локальных и общегородских очистных сооружений было приостановлено в связи с острой недостаточностью финансовых и материальных ресурсов. В последующие годы начал сокращаться объем капитальных вложений в поддержание в работоспособном состоянии имеющихся природоохранных сооружений и оборудования. Рассматривая возникающие в последние годы новые аспекты загрязнения окружающей среды по ее основным компонентам, можно отметить следующее.

Снижение загрязнения атмосферного воздуха связано, с одной стороны, со снижением количества в общей структуре выбросов в атмосферу токсичных органических соединений, продуктов химической промышленности. В то же время, нарушение технологии на теплоэнергетических станциях и, прежде всего, на тепловых станциях и котельных в связи с переходом на более дешевые, высокозольные марки углей приводит к повышенному выбросу в атмосферу сернистых соединений, окислов азота, CO, твердых частиц. Увеличение более чем в три раза за последние три года количества автомобильного транспорта, переход основного количества предприятий, поставляющих в регион горючее, в частные руки, снижение контроля за качеством поставляемого автомобильного топлива привели к тому, что выбросы в атмосферу от передвижных источников начинают занимать лидирующие позиции в общей структуре источников загрязнения атмосферы в населенных пунктах области. Источниками возникших в 1997-1998 гг. экстремальных загрязнений атмосферы в г. Кемерово после тщательного расследования были признаны выбросы автотранспорта на фоне промышленных штилевых ситуаций.

В вопросе загрязнения поверхностных водоисточников наблюдаются процессы, подобные ситуации с загрязнением атмосферы: снижение специфических загрязнителей, типичных в годы максимальной деятельности промышленных предприятий, нарастание объема сбросов неочищенных и недостаточно очищенных сточных вод и содержания взвешенных веществ нитратно-нитритной группы.

Проведенные в последние годы исследования подземных водоисточников, которые всегда традиционно рассматривались как резервные запасы чистой воды, показали, что надежды на их использование достаточно призрачны, так как в основной своей массе они, как и поверхностные водоисточники, загрязнены фенолами, нитрозоаминами, нитратами, нитритами и т.д.

Не улучшается и ситуация с занятием земель под отходы производства и потребления. Программа реструктуризации угольной промышленности не только создала совершенно новую экологическую проблему – последствие закрытия в рекордно короткие сроки более 25 нерентабельных действующих угольных предприятий, но и потребовала интенсивной разработки новых угольных месторождений. В то же время, выделение инвестиций на рекультивацию породных отвалов угольных предприятий ежегодно сокращается. В области в зачаточном состоянии находится промышленность по утилизации и переработке промышленных отходов, например, не решена проблема утилизации изношенных автомобильных покрышек. Возросший, как ни парадоксально, на уровне экономического кризиса уровень потребления населения, переход его на продукты потребления зарубежного производства, т.е. соответствующим образом упакованных, привел к повышению количества твердых бытовых отходов. Отсутствие

в области не только заводов по переработке и утилизации бытового мусора, но также хотя бы одного полигона по их захоронению, привело к тому, что наши населенные пункты медленно замыкаются в кольцо санкционированных и несанкционированных свалок.

Есть ряд специфичных экологических проблем региона:

- радиоактивное загрязнение территории (т.н. семипалатинский след, урановое месторождение в Чебулинском районе, радоновое загрязнение в районах подземных выработок);
- наличие на территории более 1000 тонн ядохимикатов и гербицидов с просроченным сроком действия (600 тонн из которых захоронены в Чебулинском районе, а остальные хранятся в примитивных условиях непосредственно на территориях сельскохозяйственных предприятий);
- загрязнение гептилом южных районов Горной Шории в связи с несанкционированным падением на эту территорию ступеней ракетоносителей при запусках с космодрома Байконур;
- приостановленное строительство Крапивинского гидроузла без проведения мероприятий по консервации плотины;
- преобладание лиственных и смешанных хвойно-лиственных лесов с выраженным подлеском и высоким травостоем, пойменные луга по берегам рек, берегам озер и прудов, лесные просеки, придорожная растительность, которые являются природными очагами инфекции клещевого энцефалита.

Одной из экологических опасностей, влияющих на ухудшение здоровья, является распространение иксодовых клещей в окружающей среде и увеличение количества случаев заболевания клещевым энцефалитом.

Вирус клещевого энцефалита циркулирует в природных очагах инфекции по цепи: иксодовые клещи — дикие позвоночные животные — иксодовые клещи. Наибольшее количество вируса накапливается в кишечнике и слюнных железах насекомых, вирус способен зимовать в теле клеща.

В Кузбассе отработаны методики по лечению пяти основных клинических форм клещевого энцефалита:

- лихорадочной, имеющей доброкачественное течение, с непродолжительной (3-8 дней) лихорадкой при слабо выраженных или отсутствующих неврологических симптомах;
- менингеальной (наиболее частой) с лихорадкой в течение семи-десяти дней, тошнотой, рвотой, резкой головной болью, болями в глазах, симптомами раздражения мозговых оболочек, повышением тонуса (ригидностью) мышц затылка, изменениями спинномозговой жидкости;
- менингоэнцефалитической, протекающей с очень высокой температурой, заторможенностью, сонливостью, бредом, галлюцинациями, иногда с эпилептическими припадками, нарушением дыхания, судорогами, парезами и параличами;
- полиомиелитической, при которой характерны общемозговые явления (головная боль, тошнота, заторможенность), вялые параличи мышц шеи и верхних конечностей с развитием атрофии мышц;
- полирадикулоневритической, которая отличается от предыдущих доброкачественным течением, отсутствием остаточных явлений в виде парезов и параличей, а также атрофии мышц.

В Кузбассе зарегистрирован особый вариант — клещевой энцефалит с двухволновым течением, при котором после трех-пяти дней лихорадки наступает безлихорадочный период (три-восемь дней), а затем наблюдается новая волна лихорадки, но при этом заболевание протекает доброкачественно. Эту форму связывают с алиментарным заражением (двухволновая молочная лихорадка).

В Кузбассе зарегистрированы такие явления клещевого энцефалита, как вялые параличи, атрофия мышц, нарушения функции конечностей, снижение интеллекта, иногда эпилепсия. Восстановление после болезни длится порой годами. Полное восстановление возможно не всегда.

Восприимчивость людей к клещевому энцефалиту всеобщая: болезнь поражает население любых возрастных групп. После выздоровления остается длительный иммунитет.

Диагноз клещевого энцефалита ставят на основании эпидемиологических данных (укус клеща, сезонность, наличие других случаев болезни в данной местности), характерных клинических данных. Для подтверждения диагноза исследуют сыворотку крови больного с целью выявления специфических антител и констатации нарастания их титров.

В остром периоде болезни заболевшему требуется строгий постельный режим. В течение первых трех дней ежедневно внутримышечно вводят по 6-9 мл противоэнцефалитического донорского гамма-глобулина, для лечения используют также гипертонические растворы глюкозы, хлорида натрия, фуросемид, лазикс, применяют кислородотерапию. По показаниям — аминазин, сердечно-сосудистые препараты и средства, возбуждающие дыхание.

С целью профилактики в Кузбассе, как эндемичном районе, проводят коллективную и индивидуальную профилактику и вакцинацию людей по эпидемиологическим показаниям. Прививки при наличии риска заражения делают, начиная с возраста 4 года и до 70 лет. Курс прививок состоит из четырех подкожных инъекций.

Большое профилактическое значение имеет использование в эндемичных местах противоклещевой одежды, репеллентов, как отпугивающих клещей средств.

Поскольку вирус передается человеку в основном через клещей, то для заболевания характерна сезонность, совпадающая с активностью насекомых: первые случаи заболевания приходятся на апрель, пик заболеваемости отмечается в июне с последующим снижением. В Кузбассе зарегистрированы случаи инфицирования и в сентябре-октябре. Заражение человека даже в природных очагах клещевого энцефалита происходит далеко не при каждом укусе клеща, так как инфицирование клещей вирусом составляет около 2 %. При пищевом пути инфицирования инкубационный период сокращается до 3-4 дней.

Для профилактики клещевого энцефалита в Кузбассе разработаны рекомендации и используются:

- репелленты – кремы, растворы, аэрозоли, лосьоны и др.;
- внимательный осмотр тела и одежды после прогулок в лесу;
- удаление клеща полностью;
- иммуновакцинация;
- госпитализация.

Курс вакцинации состоит из 3 прививок: в ноябре, через месяц и еще через три месяца. Последняя прививка должна быть проведена не позднее, чем за 14 дней до начала сезона активности клещей.

При разработке типичных рекомендаций учитывалось, что заболеваемость клещевым энцефалитом подвержена определенным колебаниям, что связано с несколькими факторами – численность клещей, проведение профилактических мероприятий, интенсивность посещения населением лесных угодий в периоды наибольшей численности иксодовых клещей (весна – начало лета).

Одна из особенностей заболеваемости клещевым энцефалитом в Кузбассе заключается в том, что наиболее напряженные природные очаги этой инфекции (очень высокая численность иксодовых клещей и их высокая вирусофорность) расположены в северной части Кузнецкого Алатау. Энергичные профилактические мероприятия и настороженность населения в отношении клещевого энцефалита привели к тому, что уже длительное время там наблюдается относительно невысокая заболеваемость. В 1996 г. в Кемеровской области заболеваемость составила 14,6 случаев на 100 тысяч человек.

Еще одна особенность заболеваемости клещевым энцефалитом в Кузбассе в последние годы – преобладание среди заболевших городских жителей. В числе больных до 75 % составляют жители города, заразившиеся в пригородных лесах, на садовых и огородных участках.

Клещевой энцефалит и клещевые боррелиозы, к которым относится так называемая болезнь Лайма, представляют реальную опасность для жителей Кемеровской области. Наша область расположена на территории одного из наиболее активных природных очагов клещевого энцефалита, для которого с начала 1990-х годов был характерен высокий уровень заболеваемости клещевым энцефалитом и Лайм-боррелиозом, увеличение тяжелых (осложненных) форм болезни и высокая летальность. По данным официальной статистики, «вклад» области в общероссийскую заболеваемость клещевым энцефалитом ежегодно составляет до 10 %. По клещевым боррелиозам сохраняется устойчивая тенденция к ежегодному увеличению количества заболевших. Рост заболеваемости клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом был обусловлен комплексом причин и ведущими из них были:

- общая неблагоприятная экологическая ситуация, урбанизация новых территорий, несанкционированная рубка хвойных лесов и заселение этих участков лиственными породами деревьев и кустарником, освоение под садовые и огородные участки пригородных территорий;
- увеличение числа контактов населения с клещами при посещении леса для отдыха и туризма, для сбора грибов и ягод и т.п.

Существенные изменения произошли и в структуре заболевших. В эти годы клещевой энцефалит из болезни людей, профессионально связанных с лесом, стал болезнью городских жителей, треть из которых подвергались нападению таежного клеща непосредственно в лесопарках и пригородных зонах города. Повсеместно распространенность клещевого энцефалита и Лайм-боррелиоза тесно связана с особенностями экологической ситуации в данном ареале.

В Кемеровской области за последние годы отмечено снижение показателей заболеваемости и числа неблагоприятных исходов в случаях заболевания клещевым энцефалитом.

В 2005 г. из 34116 человек, обратившихся по поводу присасывания клещей в лечебно-профилактические учреждения, 33516 человек получили иммунопрофилактику, что составило 98,2 % (2004 г. – 99,3 %). Более 65 % – в первый день обращения за медицинской помощью. Экстренное введение иммуноглобулинов позволяет снизить количество больных из числа обратившихся с покусами клещей более чем в 20 раз.

На приобретение иммуноглобулина в течение эпидемического сезона было выделено 5,2 млн. рублей, в т.ч. из областного бюджета 0,87 млн. рублей, из Территориального фонда обязательного медицинского страхования – 1,0 млн. рублей, из бюджетов городов и районов – 3,3 млн. рублей. Использовано на цели экстренной иммунопрофилактики 123,0 тыс. доз иммуноглобулинов.

Вакцинацию перед началом эпидемического сезона прошли 24870 человек, профессионально свя-

занных с работой в лесных и полевых условиях и проживающих в сельской местности (2004 г. – 24381 человек).

На приобретение вакцины против клещевого энцефалита выделено 0,5 млн. рублей из областного бюджета и 1,2 млн. рублей из бюджетов городов и районов Кемеровской области. Использовано 25 тыс. доз вакцины «Энцевир».

В 2005 г. противоклещевые обработки, проведенные в 115 загородных оздоровительных учреждениях с обязательной энтомологической экспертизой на площади 530,6 га, обеспечили снижение числа покусанных клещами на 36,5 %, до 217 случаев против 342 случаев в 2004 году. Более 69 % из числа обратившихся по поводу присасывания клещей находились за территорией лечебно-оздоровительного учреждения. Случаи заболеваний клещевым энцефалитом среди отдыхавших в загородных учреждениях не зарегистрированы.

Обследованы природные биотопы на фенологию и активность клещей зоны массового отдыха. В окрестностях 48 населенных пунктов в 2005 г. отловлено и исследовано на вирусофорность 10710 экз. клещей (2004 г. – 11120). Вирусофорность клещей составила: в партиях – 24 %, индивидуальная – 2,8 %. Колебание вирусофорности на различных территориях – от 2 до 4 %.

В 2005 г., с целью пропаганды медицинских знаний по клещевому энцефалиту, в области помещено 177 статей и заметок в газеты, проведено 56 радиобесед, 57 выступлений на ТВ, выпущено 208 санбюллетеней, прочитаны 161 лекция, проведено 457 консультаций, 1265 бесед, выпущено 1007 памяток, 50 листовок, 12 щитов-плакатов, прочитано 49 диктантов в школах.

Населению реализовано 9 тыс. экземпляров инсектицидного противоклещевого средства «Претикс», эффективного для защиты от клещей.

В 2005 г. обеспечена госпитализация всех 827 больных с подозрением на клещевой энцефалит в первые дни заболевания, из них у 596 человек в анамнезе зарегистрировано присасывание клещей. Обследованы лабораторно 553 больных (93 %). Диагноз «клещевой энцефалит» поставлен 191 больному, подтвержден лабораторно в 98,4 % случаев (188 человек).

Организация и проведение профилактической и противоэпидемической работы, мониторинг складывающейся эпидемической ситуации в области, проверки состояния территории населенных пунктов, садоводческих кооперативов и зон отдыха, ликвидация несанкционированных свалок, привлечение к административной ответственности (56 человек), штрафы (29) по результатам надзора за состоянием профилактической и противоэпидемической работы по клещевому энцефалиту, дополнительное финансирование из средств Территориального фонда Обязательного медицинского страхования и других источников финансирования – все предусмотрено решением санитарно-противоэпидемической комиссии Администрации Кемеровской области от 10.02.2005 № 26/2 «О подготовке к эпидемическому сезону клещевого энцефалита».

В сложившейся ситуации особое значение приобретает продуманная стратегия и тактика экологической политики, поиск источников инвестиций в охрану окружающей среды, вовлечение в решение экологических проблем самого населения.

Первым капитальным научным трудом авторского коллектива, который под руководством М.Ф. Романенко сделал попытку свести воедино экологические проблемы региона и наметил пути их решения, была «Территориальная комплексная программа охраны окружающей природной среды Кемеровской области».

Созданные в последующие годы научным коллективом КНЦ СО РАН экологический атлас и экологическая карта Кемеровской области расширили, углубили и систематизировали информацию об экологической ситуации в регионе.

Основные положения этих работ были детализированы, теоретически углублены и тактически проработаны в проекте Федеральной комплексной целевой программы «Оздоровление окружающей природной среды и населения Кемеровской области до 2005 года».

Основными стратегическими пунктами разработок были следующие:

- объявление чрезвычайной экологической ситуации в Кемеровской области, как части федеральной проблемы;
- сохранение вне хозяйственного использования еще сохранивших свою девственную природу территорий области;
- адекватное решение проблемы обеспечения населения питьевой водой;
- новая стратегия и тактика, основанная на экологизированном подходе в размещении современных промышленных предприятий и освоении новых месторождений полезных ископаемых;
- реализация программы компенсационных льгот населению, являющемуся заложником неадекватных и иррациональных подходов к освоению ресурсов Кемеровской области.

К основным тактическим направлениям в решении стратегических задач относят, например, мобилизацию всех возможных финансовых ресурсов, которые без ущерба для жизнеобеспечения области могут быть направлены на охрану окружающей среды в едином органе управления финансовыми потоками – создание областного экологического фонда. В условиях экологического кризиса реально возможно не распылять эти ре-

сурсы, чтобы законодательно решить вопрос о реализации на территории области 21 статьи Закона «Об охране окружающей природной среды», чтобы все средства были направлены на решение приоритетных экологических задач региона. В условиях экономического кризиса законодательно решился вопрос о возможности реструктуризации процесса погашения задолженности в экологический фонд продукцией и материальными ресурсами, в том числе электроэнергией, железнодорожными тарифами и т.д.

Ужесточили подходы к освобождению природопользователей от платежей за загрязнение окружающей среды, пересмотрели методические подходы к корректировке платежей природопользователей в счет выполненных ими природоохранных мероприятий, в то же время, ввели в области широкую систему льгот природопользователям, переходящим на экологически чистые технологии, вкладывающим в охрану окружающей среды собственные средства, внедряющим безотходные технологии. Внедрили подходы к корректировке платежей за природопользование для предприятий, вкладывающих средства в строительство природоохранных сооружений общегородского, территориального или общеобластного значения.

В условиях дефицита финансовых средств сосредоточили усилия на территориях, приостановив временно затраты на реализацию в них задач, не связанных с охраной среды.

Основным программным документом при решении вопросов финансирования природоохранных мероприятий была федеральная краткосрочная целевая программа «Оздоровление окружающей природной среды и населения Кемеровской области до 2005 года». В ней, в качестве приоритетных мероприятий, было выделено:

- очистка сточных вод, утилизация и переработка производственных и бытовых отходов;
- экологическая экспертиза действий хозяйствующего субъекта. Это становится особенно актуальным в настоящее время, когда в попытках вырваться из экономического кризиса любое неадекватное решение может привести к непоправимым последствиям и переводу региона из чрезвычайной экологической ситуации в состояние экологического бедствия.

Сегодня необходима финансовая поддержка и развитие экологической науки, направление ее усилий на разработку новых природоохранных технологий, адаптацию мирового природоохранного опыта к нашим условиям, разработку прогнозов экологической ситуации в Кузбассе.

Значимы в нынешних условиях и развитие системы экологического мониторинга, и расширение сети наблюдательных пунктов, и внедрение автоматизированных систем обработки информации, и расширение системы аналитического контроля как подсистем экологических экспертиз.

Особое значение в сложившейся обстановке имеет система экологического воспитания и образования, поддержка общественного экологического движения, причем только созидательного характера.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Арустамов, Э.А. Экологические основы природопользования: уч. пособие /Э.А. Арустамов, И.В. Левакова, Н.В. Баркалова. – М., 2001.
2. Бахвалова, В.Н. Генетический анализ штаммов вируса клещевого энцефалита Западной Сибири /В.Н. Бахвалова, В.А. Рар, С.Е. Ткачев //Вопр. вирусол. – 2000. – Вып. 5. – С. 11-13.
3. Василенко, В.А. Экология и экономика: проблемы и поиски путей устойчивого развития /Василенко В.А. – Новосибирск, 1995. – С. 76-108.
4. Временная методика определения предотвращенного экологического ущерба /Госкомэкология. – М., 1999.
5. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Кемеровской области в 2005 году». – Кемерово, 2006.
6. Доклад о состоянии здоровья населения и деятельности здравоохранения Кемеровской области в 2002 году. Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области. – Кемерово, 2003.
7. Доклад о состоянии окружающей природной среды в Кемеровской области за 2003 г. – Кемерово, 2004.
8. Кукушкина, И.И. Химико-экологическое описание почв /И.И. Кукушкина. – Кемерово, 2004. – 44 с.
9. Маймулов, В.Г. Основы системного анализа в эколого-гигиенических исследованиях /В.Г. Маймулов, С.В. Нагорный, А.В. Шабров. – СПб., 2001. – 420 с.
10. О состоянии водных ресурсов бассейна р. Томи /Андроханова О.П., Баранник Л.П., Овденко В.И. и др. //Обский вестник. – 1997. – № 1. – С. 5-20.
11. 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.
12. 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.

ХУДОЛЕЙ В.Н., САРАТИКОВ А.С., ЛЕПЕХИН А.В., ЯРОВСКАЯ В.Е., ЕВСТРОПОВ А.Н., ПОМОГАЕВА А.Д., МЕЗЕНЦЕВА М.В., ЕРШОВ Ф.И., ЖУКОВА Н.Г., АНТЫКОВА Л.П., ЧУМАЧЕНКО И.Г., ЗАМЯТИНА Е.В.

«Наука, Техника, Медицина», г. Томск

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН

ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по г. Санкт-Петербург»

ТУ Роспотребнадзора по Иркутской области

ТУ Роспотребнадзора по Вологодской области

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ

Йодантипирин – это первый отечественный синтетический препарат, который утвержден Фармакологическим Комитетом МЗ РФ для профилактики и комплексного лечения КЭ 13 августа 1996 года, а в 2001 году – для комплексного лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом (Регистрационные удостоверения 96/316/2 и 96/316/5; ЛС-002505 от 29.12.2006 г).

Йодантипирин, или 4-йод-1,5-диметил-2-фенил-пиразол-3-1, является йодированной формой антипирина, который принадлежит к классу нестероидных противовоспалительных препаратов.

Йодантипирин обладает противовирусной активностью в отношении чувствительных к интерферону вирусов: вируса клещевого энцефалита, хантавирусов, вируса венесуэльского конского энцефаломиелита, вируса гриппа А, вируса герпеса и некоторых других. Йодантипирин является первым в мире химиопрепаратом, который используется для профилактики клещевого энцефалита.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Точный механизм действия Йодантипирина пока неизвестен. Было выдвинуто предположение о непосредственной противовирусной активности препарата, основанное на наблюдении за подавлением РНК вирусов в клеточных культурах in vitro. Однако, основным механизмом противовирусного действия Йодантипирина является его способность индуцировать эндогенный интерферон 1 типа, что подтверждено многочисленными и детальными результатами доклинических и клинических исследований. Титры интерферона в сыворотке крови мышей повышаются от 8 до 256 ед/мл в течение 24 часов. У человека уровень интерферона возрастает в два раза уже через четыре часа после приема Йодантипирина. Спустя 12-24 часов этот уровень может вырасти в несколько сотен раз, достигнув максимального через 48 часов после приема. В одном исследовании на человеческом организме, средняя абсолютная концентрация альфа-интерферона в сыворотке крови составляла 129,2 ± 64,6 и 222,2 ± 87,8 ед/мл, что превышает концентрацию интерферона в контрольной группе лиц, не принимавших Йодантипирин – 13,6 ± 1,7 ед/мл [1].

Кроме того, Йодантипирин способен стимулировать гуморальную иммунную реакцию и ингибировать Т-клетки-супрессоры [2].

Противовоспалительное действие йодантипирина сопровождается уменьшением дегрануляции тучных клеток, подавлением синтеза простагландинов и арахидоновой кислоты, стабилизацией мембран клеток, нормализацией работы ферментов, связанных с нарушением функции печени, таких как ALT и AST, снижением интенсивности процессов окисления и фосфорилирования.

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ЙОДАНТИПИРИН

Йодантипирин разработан сибирскими учеными: фармакологами, технологами, инфекционистами Сибирского государственного медицинского университета, химиками Томского политехнического университета, вирусологами и клиницистами Новосибирского медицинского института и Томского НИИ вакцин и сывороток.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ЙОДАНТИПИРИН ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА (КЭ)

Первый отчет по противовирусной активности Йодантипирина и других соединений пиразолона в искусственных условиях был опубликован А.С. Саратиковым и др. в начале 80-х годов [3]. Дальнейшие исследования (1990 г.) подтвердили эффективность и терапевтические свойства Йодантипирина на мышиной модели с использованием штамма вируса клещевого энцефалита Абсеттарова. В группе мышей, инфицированных 10 LD_{50} вируса клещевого энцефалита, которым орально вводились дозы в 50 мг/кг препарата Йодантипирин, стабильный терапевтический эффект был

зарегистрирован у 60 % мышей, после парентеральной инъекции – у 53,4 % мышей. Профилактическое введение препарата с последующим контрольным заражением 10 LD_{50} вируса оказалось эффективным у 47 % мышей. В группе мышей, инфицированных 100 LD_{50} вируса, терапевтический эффект наблюдался у 38 %, а профилактический – у 30 % мышей [4, 5, 6].

В 1989 г. и 2008 г. в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи проводились испытания интерфероногенной активности препарата Йодантипирин, которые подтвердили, что препарат обладает ИФН-индуцирующей активностью в отношении α- и β-интерферонов (спленоциты белых нелинейных мышей со средней массой 20 г под действием Йодантипирина через 24-48 часов продуцируют интерферон в титре $^{128ИЕ}50$/мл [1, 7].

Токсикологические исследования безопасности подтвердили, что после длительного приема 50, 100 или 250 мг/кг Йодантипирина никаких функциональных или структурных нарушений в органах и системах организмов крыс и собак не наблюдалось. Йодантипирин не обладает мутагенными и аллергогенными свойствами и не влияет на репродуктивную функцию [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПРЕПАРАТА ЙОДАНТИПИРИН ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА (КЭ)

Клинические испытания препарата Йодантипирин для лечения клещевого энцефалита проводились в Сибирском государственном медицинском университете, г. Томск, группой ученых под руководством профессора Лепехина, в которую входили профессора Топовская, Сокерина и Зорина. Испытания были одобрены заведующим кафедрой микробиологии профессором Красноженовым и научным советом Университета в апреле 1999 г. Йодантипирин назначался лицам после укуса клеща по следующей схеме: 900 мг (9 таблеток) в первые два дня, затем 600 мг в последующие два дня, и 300 мг в последующие пять дней. Эти дозы равномерно разделялись на три приема в день.

В клинических испытаниях сравнивались эффективность Йодантипирина и стандартных доз иммуноглобулина человека, полученного из сыворотки крови лиц с положительной реакцией сыворотки на вирус клещевого энцефалита, внутривенно. В первую группу входили добровольцы, принимавшие Йодантипирин (460 человек), во вторую – лица, принимавшие вирусспецифический иммуноглобулин (11195 человек), пациенты третьей группы, служившей контрольной, не получали срочной профилактики (467 человек). В исследовании принимали участие только те пациенты, контакт которых с вирусом клещевого энцефалита был подтвержден положительными результатами серологических анализов клеща или крови пациента.

Из 11195 человек, получавших специфический антивирусный иммуноглобулин, развитие клещевого энцефалита было зарегистрировано у 201 человека (1,8 %). В контрольной группе, не получавшей терапии, заболели 10 человек из 467 (2,1 %). В группе пациентов, принимавших Йодантипирин, заболели лишь 3 человека из 460 (0,7 %). Обобщенное отношение Мантеля-Хэнсцеля в 95 % показывает, что различия между группами, принимавшими препараты, было статистически значимым. Это означает, что результаты лечения не были случайными, и что Йодантипирин, как минимум, также эффективен, как и традиционно применяемый в подобных случаях человеческий иммуноглобулин против вируса клещевого энцефалита.

После успешных клинических испытаний эффективности Йодантипирина в использовании для профилактики и экстренной профилактики КЭ, Йодантипирин получил широкое применение на эндемичных по КЭ территориях в Республике Коми и Удмуртской Республике, в Красноярском и Алтайском краях, Читинской, Иркутской, Томской, Новосибирской, Омской, Челябинской, Самарской, Вологодской, Архангельской и ряде других областей, в г. Санкт-Петербург.

В настоящее время накоплен многолетний опыт применения этого препарата в качестве профилактического средства, и данные постмаркетингового мониторинга безопасности препарата. Этот опыт не только подтверждает его высокую защитную

Таблица 1
Данные мониторинга применения препарата Йодантипирин для профилактики клещевой нейроинфекции (Томск, 1999 г.)

	Иммуноглобулин против вируса клещевого энцефалита, внутривенно	Йодантипирин согласно инструкции к применению	Без профилактики
Число пациентов с укусом клеща	11 195	460	467
Число пациентов, заболевших клещевым энцефалитом	201	3	10
Обобщенное отношение по сравнению с контрольной группой, не получавшей терапию	0,29 (p = 0.59)	3,611 (p = 0.0574)	

эффективность, но и демонстрирует даже некоторые преимущества перед специфическим иммуноглобулином.

Так, в Санкт-Петербурге за период 2002-2007 гг. из 42289 граждан, обратившихся за медицинской помощью по поводу присасывания клещей, в профилактических целях специфический иммуноглобулин был введен 16706 пациентам, курсовую дозу Йодантипирина получили 25583 человек. Из этого числа в последующем заболели КЭ 46 человек (~ 1,09 ‰), причем в обеих группах примерно с одинаковой частотой: 17 (~ 1,02 ‰) среди лиц, которым был введен иммуноглобулин, и 29 (~ 1,13 ‰) среди получавших Йодантипирин. Отсутствие статистически значимых различий в выборках при анализе этих материалов позволяет сделать вывод о примерно равной защитной эффективности этих средств.

О высокой защитной эффективности Йодантипирина свидетельствуют также результаты использования этого лекарственного средства в других регионах страны. Например, в Иркутской области в течение 2001-2007 гг. в целях профилактики КЭ у 18813 лиц с фактом присасывания клеща, иммуноглобулин был введен 12421, из которых в последующем заболели 63 человека (5,07 ‰), а химиопрофилактику Йодантипирином получили 6392, из них заболели 9 человек (1,41 ‰), т.е. в случае применения Йодантипирина профилактика КЭ оказывалась неэффективной в 3,5 раза реже, чем при введении иммуноглобулина. В Вологодской области в 2007 г. среди получивших иммуноглобулин 3458 человек КЭ заболел 1 человек (0,29 ‰), а из числа получивших химиопрофилактику Йодантипирином 9697 человек заболело 5 (~ 0,52 ‰).

При сопоставлении результатов лечения лиц, заболевших КЭ, несмотря на предпринятую профилактику, установлено, что в случае применения Йодантипирина продолжительность лихорадочного периода, длительность субфебрилитета и общеинфекционных проявлений, а также сроки пребывания в стационаре оказались достоверно короче, чем у получивших специфический противоклещевой иммуноглобулин. У лиц, получавших Йодантипирин в острый период лихорадочной формы КЭ, реже наблюдался постинфекционный астенический синдром.

Таким образом, накопленные к настоящему времени эпидемиологические и клинические данные убеждают в значительной эффективности Йодантипирина в качестве средства профилактики и лечения КЭ. Кроме того, будучи близким к специфическому иммуноглобулину по силе защитного действия, Йодантипирин обладает рядом бесспорных преимуществ по удобству для применения его лекарственной формы, доступности, возможности самостоятельного применения населением для профилактики КЭ, по относительно более длительному сроку годности, наконец, по дешевизне. А в некоторых случаях препарат может быть и незаменимым:

- при невозможности экстренной диагностики клещевых инфекций (ЦРБ, фельдшерские пункты в районах, отсутствие диагностических лабораторий и др.) препарат Йодантипирин является препаратом выбора при оказании помощи пострадавшим в случае присасывания клеща;
- при невозможности введения иммуноглобулина лицам, имеющим противопоказания к иммунобиологическим препаратам; для лесных хозяйств и лесопромышленных организаций, работники которых вакцинируются, учитывая статистику заболеваемости КЭ вакцинированных (от 1 до 5 % и выше) дополнительное применение Йодантипирина для экстренной профилактики КЭ будет являться целесообразным;
- эпидсезон КЭ приходится на период летних отпусков и население активно выезжает за город, в другие регионы (эндемичные по КЭ).

Таблица 2
Число лиц получавших в целях профилактики препарат Йодантипирин и противоклещевой иммуноглобулин и заболевших КЭ (По официальным данным Федеральных служб по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека)

Наименование территории	Профилактика противоклещевым ИГ /из них заболело КЭ	Профилактика Йодантипирином /из них заболело КЭ	Число лиц, не получивших профилактику /из них заболело КЭ
Иркутская обл. 2001-2007 гг	12421/63 (0,5 %)	6392/9 (0,14 %)	28453/302 (1,06 %)
г. Санкт-Петербург 2002-2007 гг.	16706/17 (0,1 %)	25583/29 (0,11 %)	18282/393 (4,3 %)
Томская обл. 2006-2007 гг.	8020/164 (2,04 %)	1662/ 10 (0,6 %)	21452/428 (1,9 %)
Вологодская обл. 2007 г.	3458/1 (0,02%)	9697/10 (0,05 %), из них, 5 чел. с нарушением схемы применения препарата	2633/51 (1,9 %)

В таких случаях не всегда существует возможность своевременного обращения за медицинской помощью при присасывании клеща, поэтому Йодантипирин можно брать с собой и использовать как для профилактики вирусной инфекции (до укуса клеща), так и в случае экстренной профилактики (в первые часы, сутки после укуса клеща).

Стоимость применения Йодантипирина значительно меньше стоимости использования противоклещевого иммуноглобулина. Введение иммуноглобулина по полной схеме стоит 980-2280 рублей и выше. Оптовая стоимость Йодантипирина № 50 – 220-250 рублей (на курс экстренной профилактики необходимо 45 таблеток).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРЕПАРАТА ЙОДАНТИПИРИН:

Индивидуальная непереносимость Йодантипирина и других йодсодержащих препаратов, гиперфункция щитовидной железы, выраженные нарушения функции печени и почек, беременность, период лактации, детский возраст до 14 лет.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ершов, Ф.И. Отчет о проведении испытаний интерферогенной активности препарата йодантипирин /Ершов Ф.И. – НИИ эпидемиол. и микробиол. им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1989.
2. Иммуномодулирующие свойства нестероидных противовоспалительных препаратов /Евстропов А.Н., Гриценко Л.Н., Ороловская И.А. и др. //Бюлл. эксп. биол. мед. – 1991. – № 111. – С. 55-57.
3. Саратиков А.С., Яворовская В.Е., Прищеп Т.П., Благерман С.К., Киселева В.Н. Противовирусное действие производных пиразолона на клеточные культуры в лабораторных условиях /Фармакол. Токсикол. – 1973. – № 36. – С. 67-73.
4. Лечебный и профилактический эффект 4-йодантипирина против экспериментального клещевого энцефалита /Яворовская В.Е., Саратиков А.С., Федоров Ю.В. и др. //Вопр. вирусол. – 1994. – № 39. – С. 136-138.
5. Йодантипирин – средство для лечения и профилактики клещевого энцефалита /Яворовская В.Е., Саратиков А.С., Федоров Ю.В. и др. //Эксп. клин. фармакол. – 1998. – № 61. – С. 51-53.
6. Крылова, Н.В. Сравнительное исследование эффективности различных иммуномодулирующих веществ при лечении клещевого энцефалита /Крылова Н.В., Леонова Г.Н. //Вопр. вирусол. – 2001. – № 46. – С. 25-28.
7. Мезенцева, М.В. Изучение интерферон индуцирующего действия препарата йодантипирин /М.В. Мезенцева. – НИИ эпидемиол. и микробиол. им. Н.Ф. Гамалеи, 2008.
8. Предклинические испытания безопасности йодантипирина /Саратиков А.С., Новожеева Т.П., Лившиц Н.С. и др. //Эксп. клин. фармакол. – 1998. – № 61. – С. 57-59.

ШАБАЛДИНА Е.В., СУББОТИН А.В., ШАБАЛДИН А.В.
Кемеровская государственная медицинская академия,
Институт угля и углехимии СО РАН,
г. Кемерово

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОХЛЕО-ВЕСТИБУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ

Проведенное исследование выявило иммуногенетические маркеры различных клинических форм клещевого энцефалита и кохлео-вестибулярных осложнений. Аллель HLA A25 детерминирует течение инфекционного процесса при клещевом энцефалите и тяжелые органические изменения со стороны кохлео-вестибулярного анализатора. Аллель HLA B51 ассоциирован с отдаленными кохлео-вестибулярными нарушениями после острой менингеальной формы клещевого энцефалита.

Ключевые слова: Клещевой энцефалит, HLA I класса, кохлео-вестибулярные осложнения.

Клещевой энцефалит (КЭ) является региональной проблемой для Кузбасса. Кемеровская область – один из устойчивых очагов данного заболевания в России. По данным К.Г. Уманского (1994), вирусные энцефалиты занимают 20-30 % среди инфекционных поражений ЦНС и часто сопровождаются тяжелыми остаточными явлениями [1]. Поражение кохлео-вестибулярного анализатора (КВА) при остром КЭ достигает 40 % и доминирует в постэнцефалитной инвалидизации [2].

Клиническое течение многих вирусных инфекций зависит от специфического иммунного ответа, который детерминирован мембранными белками иммунной презентации – HLA I класса. Были обнаружены ассоциации полиморфизма HLA I класса с определенными формами КЭ [3, 4, 5]. Вполне вероятно, что формирование кохлео-вестибулярных дисфункций при КЭ также связано с аллелями и генотипами HLA I класса.

Исходя из этого, **целью настоящей работы** было изучение ассоциаций кохлео-вестибулярных нарушений при КЭ с аллелями и генотипами HLA I класса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В остром периоде КЭ обследовано 144 пациента в возрасте от 15 до 55 лет, находившихся на лечении в неврологической клинике Кемеровской государственной медицинской академии. Среди них, 96 мужчин и 48 женщин. Лихорадочная форма КЭ диагностировалась у 55 пациентов, менингеальная – у 65, энцефалитическая – у 24 больных КЭ. Достоверность диагноза подтверждалась эпидемиологическими и иммунологическими данными.

Через год после перенесенного заболевания эти пациенты были повторно обследованы на наличие остаточной патологии со стороны КВА.

Для выявления генетических маркеров была сформирована группа сравнения, представленная 55 здоровыми донорами. Проведено иммуногенетическое типирование по локусу HLA групп сравнения и с КЭ. HLA фенотип определялся с помощью типирующей панели из 78 сывороток против 14 антигенов I класса HLA A и 22 антигенов I класса HLA B в стандартном лимфоцитотоксическом тесте.

Анализ полученных данных проводился с помощью стандартных статистических методов сравнения. Достоверность различий в частотах встречаемости признаков в сравниваемых группах определяли с помощью точного метода Фишера при доверительном интервале менее 5 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 144 больных КЭ, обследованных в остром периоде, нарушение слуха объективно зарегистрировано у 40 больных (27,8 %). Распределение этого осложнения по формам КЭ было следующее.

При лихорадочной форме (ЛФКЭ) патология со стороны слухового анализатора была зарегистрирована у 11 человек (20 %). Из них, у 8 обследованных (14,5 %) расстройство слуха протекало по кондуктивному типу, а у 3 (5,5 %) – по сенсоневральному типу.

При менингеальной форме (МФКЭ) изменения на аудиограмме отмечены у 28 % обследованных, из которых 5 % приходилось на кондуктивную тугоухость, 8 % – на смешанную, 15 % – на сенсоневральную.

При энцефалитической форме (ЭФКЭ) заболевания нарушения слуха встречались у 46 % пациентов. У всех пациентов отмечена сенсоневральная тугоухость.

В острый период КЭ нарушения вестибулярной функции зарегистрированы у 103 пациентов, что составило 72 %. Признаки поражения вести-

булярного анализатора выявляются при всех формах заболевания. При лихорадочной форме нарушения вестибулярной функции отмечены у 43 % пациентов, при менингеальной – у 85 %, а при энцефалитической все обследованные имели признаки вестибулярной дисфункции (100 %).

Через год после перенесенного острого КЭ объективное исследование показало, что у 37 % обследованных страдал слух, и у 48 % пациентов имелись нарушения вестибулярной функции. Связь с формой острого КЭ была следующая. Чаще слуховые нарушения отмечались после менингеальной формы КЭ (21 %), реже после лихорадочной (10 %) и энцефалитической (6 %). Признаки поражения вестибулярного аппарата чаще выявлялись у реконвалесцентов, перенесших энцефалитическую форму КЭ (23 %), реже менингеальную (17 %) и лихорадочную (8 %).

Сравнение частот аллелей, гаплотипов и генотипов HLA в группах с различными формами КЭ с кохлео-вестибулярными осложнениями (КВО) и без них, а также в группе здоровых доноров, показало наличие достоверных ассоциаций.

Для различных форм клещевого энцефалита имелись свои иммуногенетические маркеры. Лихорадочная форма КЭ была ассоциирована с HLA A1. Этот аллель встречался у 33 % пациентов с данной формой заболевания, в группе сравнения экспрессировался у 11 % здоровых доноров ($p < 0,05$, $RR = 4,1$). Другим аллелем, положительно ассоциированным с ЛФКЭ, был HLA B21, который типировался в 17 % случаев в опытной группе и лишь в 6 % в группе сравнения ($p < 0,05$, $RR = 2,4$).

Менингеальная форма КЭ была положительно ассоциирована с HLA B40, который был типирован у 43 % больных с этой формой заболевания, в то время как в контрольной группе он выявлялся у 7 % обследованных ($p < 0,05$, $RR = 7,3$).

Для энцефалитической формы были обнаружены две положительные ассоциации. Аллель HLA A28 экспрессировался у 20 % пациентов с энцефалитической формой КЭ, а в контроле – у 6 % ($p < 0,05$, $RR = 4,3$). Точно такое же распределение частот в опытной и контрольной группах обнаружилось для HLA B8 ($p < 0,05$, $RR = 4,3$).

Нами установлено, что клещевой энцефалит в целом был ассоциирован с HLA A25 и HLA B14. Эти аллели достоверно чаще встречались при всех формах КЭ, как с кохлео-вестибулярными нарушениями, так и без таковых. Клинические формы КЭ, осложненные кохлео-вестибулярными нарушениями, были также положительно ассоциированы с HLA I класса.

С лихорадочной формой КЭ были связаны антигены B13 (25 % против 13 %, $p < 0,05$, $RR = 2,5$); и B22 (15 % против 2 %, $p < 0,05$, $RR = 2,5$). Менингеальная форма КЭ с кохлео-вестибулярными нарушениями была ассоциирована с B51 (21 % против 4 %, $p < 0,05$, $RR = 7,2$). HLA маркером энцефалитической формы КЭ с вестибулярными нарушениями являлся антиген A3 (33 % против 11 %, $p < 0,05$, $RR = 4,1$).

Четкие различия по частоте встречаемости антигенов тканевой совместимости между формами КЭ с кохлео-вестибулярными осложнениями и без таковых указывают на значимость локуса HLA I класса в детерминировании течения КЭ и формировании осложнений. Положительно ассоциированными с лихорадочной формой КЭ без кохлео-всетибулярных осложнений были аллели: HLA A1, HLA B21. С менингеальной формой КЭ без кохлео-вестибулярных осложнений был связан HLA B40. Маркером энцефалитической формы КЭ без кохлео-всетибулярных осложнений был HLA A28.

Для лихорадочной формы КЭ, осложненной кохлео-вестибулярными расстройствами, помимо выше обозначенных HLA B13 и HLA B22, добавился еще маркерный аллель HLA A25. Как уже говорилось выше, частота этого антигена была достоверно выше в любой группе КЭ по сравнению с контролем. В то же время, при попарном сравнении групп КЭ с кохлео-вестибулярными нарушениями и без таковых была показана достоверность различий между частотами этого антигена в сравниваемых выборках. Тем самым, можно утверждать, что HLA A25 детерминирует не только течение КЭ, но и формирование осложнений со стороны кохлео-вестибулярного анализатора при лихорадочной форме КЭ. Для менингеальной формы КЭ с кохлео-вестибулярными осложнениями маркерным антигеном был B51, для энцефалитической формы КЭ с кохлео-вестибулярными осложнениями – HLA A3.

Исследование распределения HLA I класса среди пациентов, перенесших КЭ 1 год назад и имеющих отклонения со стороны кохлео-вестибулярного анализатора, а также в группе здоровых доноров, показал следующее.

В группе лиц с кохлео-вестибулярными отклонениями, сохранившимися через год после острой лихорадочной формы КЭ, достоверно чаще, чем в группе контроля, встречались HLA A25 (70 % против 2 %, $p < 0,001$, $RR = 9,1$) и HLA B13 (33 % против 13 %, $p < 0,05$, $RR = 3,2$). Обнаружена положительная ассоциация HLA B51 со стойкими кохлео-вестибулярными нарушениями после менингеальной формы КЭ (50 % против 3 %, $p < 0,01$, $RR = 4,2$). Эта часть работы показала, что определенные аллели HLA I класса, в частности HLA A25, не только определяют течение инфекционного процесса при клещевом энцефалите, но и детерминируют тяжелые, возможно органические, изменения со стороны кохлео-вестибулярного анализатора. В дальнейшем эти

изменения определяют стойкие инвалидизирующие кохлео-вестибулярные нарушения.

В целом, проведенное исследование показало, что типирование HLA I класса, можно использовать как метод прогнозирования развития кохлеовестибулярных нарушений у больных КЭ. Это позволит своевременно проводить профилактическое лечение данных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Деконенко, Е.П. Острые вирусные энцефалиты /Е.П. Деконенко, К.Г. Уманский //Клин. мед. – 1994. – № 5. – С. 67-71.
2. Черных, В.Г. Частота, характер и уровень поражения звукового анализатора в остром периоде клещевого энцефалита /В.Г. Черных //Вестн. оториноларингол. – 1993. – № 4. – С. 25-29.
3. Геномные основы подверженности к инфекционным заболеваниям /И.А. Гончарова, М.Б. Фрейдин, А.А. Рудко и др. //Вестник ВОГиС. – 2006. – № 3. – С. 540-552.
4. Иммуногенетические методы в прогнозе клинического течения клещевого энцефалита /Л.О. Черницына, В.Ф. Прокофьев, В.И. Коненков, А.П. Иерусалимский //Журн. неврол. и психиатрии. – 1990. – № 11. – С. 38-43.
5. Ассоциированность аллельных вариантов генов HLA-комплекса класса 1 с интенсивностью гуморального иммунного ответа к антигенам вируса клещевого энцефалита в прогнозе заболевания /Л.О. Черницына, В.И. Коненков, Л.П. Илюшенко, В.Ф. Прокофьев //Иммунология. – 1994. – № 6. – С. 51-54.

ШИХИН А.В., МАРАКУЛИН В.П., ПАНКИНА Т.М.,
РЕДЬКИНА Н.В., ПОЛТОРАЦКАЯ Т.Н.
ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Томской области»,
ФГУЗ «Томский областной центр дезинфекции»,
г. Томск

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫМ ИНФЕКЦИЯМ НА ТЕРРИТОРИИ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

The Tomsk territory is endemic for nature focal infection. Annually 17–20 cases of tick biting and up to 1000 cases of tick-borne infections are registered. 3 subzones (northern, middle, southern) are fixed on the Tomsk oblast territory. Spread and density of infections with TBE are higher in the southern subzone than those of in the northern and middle ones. TBE virus from hungry ticks is found in 2.6–10.5 %, borrelia – in 34–40 %. In the period of 2005–2007 maximal risk of being infected is registered in the southern subzone (Tomsk region territory, Tomsk itself – 60–70 % from the total infected); 70–80 % cases. The situation worsened due to joining residential settlements with nearby noncultivated tracks forest to Tomsk. Entomological researches in Tomsk proved that there exist ixodid ticks populations on the territory.

Вся территория Томской области является эндемичной по природно-очаговым инфекциям. Ежегодно регистрируется 17-20 тысяч случаев присасывания клещей и до 1000 случаев заболеваний клещевыми инфекциями: клещевым энцефалитом (КЭ) и иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ).

На территории Томской области выделяют 3 подзоны: северную, среднюю и южную. В южной подзоне распределение и плотность заражения клещевыми инфекциями выше, чем таковые в средней и северной подзонах, что обусловлено максимально благоприятными условиями обитания основных переносчиков возбудителей природно-очаговых инфекций — иксодовых клещей, и наиболее интенсивным контактом местного населения с природными очагами.

В южной подзоне эпидемиологический сезон начинается с I-II декады апреля, с появлением первых иксодовых клещей. Численность иксодид нарастает и достигает максимальных показателей (50-135 экземпляров на 1 км) в III декаде мая — I декаде июня. Продолжительность эпидсезона варьирует от 150 до 198 дней. В период с 2005 г. по 2007 г. наблюдали снижение численности иксодовых клещей, средняя сезонная численность которых в 2005 г. составляла 31,4 экземпляра, в 2006 г. — 29,9, в 2007 г. — 27,9.

Многолетние наблюдения (1989-2007 гг.) показывают, что средняя зараженность вирусом КЭ иксодовых клещей, собранных с растительности, в Томской области изменялась в пределах 1,2-8,7 %. В южной подзоне вирус КЭ из голодных клещей выделяется в 2,6-10,5 %, в 2007 г. — 4,5 %. Содержание боррелий отмечали в 34-40 % исследованных клещей, в 2007 г. — в 25 %. Количество заболевших КЭ и ИКБ в Томской области коррелировало с содержанием возбудителей клещевых инфекций в иксодовых клещах.

В последние годы очаги клещевых инфекций претерпели значительные антропургические изменения. Нападению иксодовых клещей чаще подвергаются жители городов и крупных населенных пунктов непосредственно в пределах их территорий, а также ближайших окраин.

В период 2005-2007 гг. в южной подзоне Томской области максимальный риск заражения КЭ и ИКБ регистрировался на территориях Томского района и г. Томска (60-70 % от общего количества заражений). Из них, 70-80 % случаев КЭ и ИКБ составляют заражения жителей г. Томска и 20—30 % сельского населения, состоящего в основном из жителей Томского района.

Процент заражения жителей непосредственно на территории г. Томска составляет 97 %, который на протяжении трех лет возрастал: в 2005 г. — 154 случая (28 %), в 2006 г. — 182 случая (32 %), в 2007 г. — 202 случая (36 %). Присасывания клещей в черте города отмечали на городских кладбищах, в небольших палисадниках, на территориях детских дошкольных учреждений и промышленных предприятий.

Ухудшение ситуации произошло и вследствие присоединения к территории г. Томска населенных пунктов с неблагороженными лесными массивами. Энтомологические исследования в г. Томске доказали нахождение на его территории самостоятельных популяций иксодовых клещей. В связи с этим, возникает необходимость увеличения объемов противоклещевой обработки на территории г. Томска

и его окрестностей. В период с 2005 г. объем противоклещевой наземной обработки увеличился с 205,5 га до 301,5 га в 2007 г. Все применяемые препараты («Цифокс», «Акаритокс», «Альфатрин») имели хороший паразитологический эффект. На обработанных территориях регистрировались лишь единичные случаи присасывания клещей, случаев заражения КЭ и ИКБ не отмечено.

ЯСТРЕБОВ В.К.
ФГУН Омский НИИ природноочаговых инфекций, г. Омск

ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ОМСКОМ НИИ ПРИРОДНООЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

Научные исследования сотрудников института охватили значительную часть очаговых по клещевому энцефалиту (КЭ) территорий Сибири. Полученные результаты имеют большое научно-практическое значение. Накоплен опыт комплексной профилактики КЭ в Новосибирской области, обеспечивший стойкий эпидемиологический эффект. Разработаны критерии оценки территорий по степени риска заражения населения и рекомендованы дифференцированные меры защиты населения от КЭ. Предложена тактика использования ИФА для экспресс-индикации вируса КЭ в клещах и назначения адекватной серопрофилактики. Проведены углубленные исследования патогенеза КЭ, на основе чего обоснована тактика лабораторной диагностики, клинического прогнозирования и терапии больных. Разработано 16 методических документов по основным аспектам КЭ, получено 11 патентов. Обоснована программа эпидемиологического надзора за КЭ.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, научные исследования, ОНИИПИ.

Scientific researches covered most part of the TBE territories in Siberia. The Novosibirsk oblast has got experience in complex prevention of TBE that resulted in steady epidemiological effect. Criteria are prepared how to value territories concerning risk of the population being infected and differentiated measures to prevent population from TBE and recommended. Tactic in using IFA for express indicating TBE virus in ticks is proposed as well as it is used for prescribing adequate seroprevantion. Researches in pathogenesis of TBE are made that resulted in lab diagnostic tactics, clinical prognosis and therapy of patients.

Западная Сибирь на протяжении всего периода регистрации клещевого энцефалита (КЭ) характеризуется устойчивой, относительно высокой заболеваемостью населения этой инфекцией. На Западную Сибирь, по сравнению с другими регионами, в 1948-1960 гг. приходилась значительная часть заболеваний КЭ, зарегистрированных в Российской Федерации – 45,3 %. В современный период 1999-2006 гг. доля Западной Сибири снизилась до 24,5 %, при одновременном непрерывном возрастании эпидемиологического значения Восточной Сибири: с 6,3 % в 1948-1960 гг. до 31,6 % в 1999-2005 гг. [1]. Показатели заболеваемости КЭ в Западной Сибири значительно превышают среднефедеративные.

Наибольшими показателями заболеваемости КЭ на 100 тыс. населения в последние шесть лет в Западной Сибири отличалась Томская область: 24,2-64,2, республика Алтай 14,7-32,7; показатели, в 2-3 раза превышающие среднефедеративные, регистрировались в Кемеровской, Новосибирской, Тюменской областях.

Стабильное эпидемическое неблагополучие территории Западной Сибири по КЭ обусловило проведение интенсивных научных исследований по этой проблеме.

В 1953 г. положено начало научным исследованиям по проблеме КЭ в Омском НИИ природноочаговых инфекций, что было связано с крупной вспышкой заболеваний среди рабочих леспромхозов в северных районах Омской области [2].

В последующий период исследования были расширены и охватили другие очаговые территории Западной, Восточной Сибири, Дальнего Востока и Заполярья: Новосибирскую область и г. Новосибирск, Алтайский край и Горный Алтай, Томскую, Тюменскую, Амурскую области, Красноярский край, районы строительства Красноярской ГЭС, БАМ, КАТЭК, Таймырский, Ханты-Мансийский, Ямало-Ненецкий АО и др.

Полученные результаты имели не только прикладное, но и несомненное теоретическое значение [3, 4].

Существенные достижения института по проблеме КЭ вытекают из результатов многолетней работы сотрудников в составе эпидотрядов по борьбе с КЭ в Новосибирской области (Тогучинский район) и в Горном Алтае, в Омской, Амурской и других областях. Эти исследования связаны с именами Г.И. Нецкого, Т.Н. Федоровой, Э.А. Кветковой, Ф.Ф. Бусыгина, В.И. Пригородова, П.И. Чудинова, И.И. Богданова, Л.Н. Тарасе-

вич, А.А. Тагильцева, М.С. Шаймана, В.И. Алифанова, Г.Б. Малькова, Л.В. Матюхиной, В.В. Якименко и др.

Основное внимание было сосредоточено на разработке вопросов эпидемиологии и профилактики КЭ в сельской местности, а также тактике комплексной защиты от КЭ городского и сельского населения. Оценена эффективность акарицидных обработок на обширной территории Новосибирской области, при этом установлено стойкое снижение численности эпидемиологически значимого клеща-переносчика на протяжении 10-12 лет, что способствовало снижению заболеваемости КЭ [5].

Разработаны и обоснованы критерии оценки эпидемической опасности эндемичных по КЭ территорий [6], на основании чего в последующем проведено эпидемиологическое районирование по степени риска заражения КЭ территорий Западной Сибири, Амурской области, Красноярского края. Обоснованы основные комплексы оптимальных профилактических мероприятий в отношении КЭ в зависимости от степени риска заболевания КЭ. Разработаны рекомендации по серопрофилактике КЭ гомологичным иммуноглобулином. Проведены широкие исследования пространственной и функциональной структуры природных очагов КЭ, по изучению сочетанных очагов КЭ и других инфекций. В полевых условиях и в эксперименте доказана роль членистоногих гнездово-норового комплекса в экологии вируса КЭ. В институте разработана программа эпидемиологического надзора за КЭ, типологическая классификация природных очагов этой инфекции.

Осуществлена адаптация к условиям работы с вирусом КЭ метода молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот, который оказался высокочувствительным и специфичным. Метод позволяет обнаруживать вирусную РНК в крови больных или в органах экспериментально зараженных животных [7].

Предложена рациональная тактика использования иммуноферментного анализа для определения антигена вируса КЭ и вирусспецифических антител [8]. Этот метод использован при экспресс-индикации вирусов комплекса КЭ в членистоногих. Наряду с этим, продемонстрирована эффективность применения микрокультуры клеток СПЭВ для накопления вируса КЭ и последующей его индикации ИФА.

Предложен и широко апробирован новый подход к тактике серопрофилактики КЭ, основанный на определении ИФА вирусофорности отдельных особей иксодовых клещей, снятых с людей [9].

Выполнены исследования по экспериментальному обоснованию возможности применения с лечебной целью при КЭ специфических иммунопрепаратов для внутривенного введения, проведена оценка их терапевтической эффективности. Дана оценка механизмов формирования персистенции вируса КЭ и активации латентно персистирующего вируса.

Существенной новизной отличаются исследования структуры геномов вирусов КЭ путем оценки их гомологии методом молекулярной гибридизации.

Получены данные по сравнительной эпидемиологии КЭ в Сибири и на Дальнем Востоке, позволившие выявить региональные особенности эпидемического процесса этой инфекции.

Проведены углубленные исследования патогенеза КЭ и обоснована тактика лечения больных КЭ биологически активными препаратами. Сформулирована оригинальная концепция иммунопатогенеза КЭ, которая представляет собой новое перспективное направление в подходах к оценке развития инфекционного процесса. Выполнен большой объем исследований по разработке методических основ оценки иммуногенности аттенуированных штаммов вирусов группы КЭ в связи с проблемой создания живой вакцины против КЭ [10].

Предложен метод прогнозирования клинического течения КЭ. В целях совершенствования диагностики разработан антиген вируса КЭ для комплекса серологических реакций, набор для дифференциальной диагностики КЭ и ОГЛ.

Установлена также возможность внутривидовой дифференциации антигенных подтипов вируса КЭ по растворимым антигенам.

Созданы наборы олигонуклеотидных зондов к ряду вирусов, передающихся клещами. Эти зонды дают возможность значительно ускорить процесс индикации и идентификации флавивирусов в биологических объектах природных очагов.

В последние годы определены особенности ландшафтного и биотопического распределения различных генотипов и геновариантов вируса КЭ на юге Западной Сибири (Омская и прилегающие территории Новосибирской области). Полученные результаты свидетельствуют об общности происхождения природных очагов КЭ юга Западной Сибири и европейских [11].

Методические документы по КЭ, разработанные в Омском НИИ природноочаговых инфекций:

1. Методические указания по использованию и оценке диагностических серологических реакций при клещевом энцефалите. — Омск, 1972. — 7 с.
2. Методические указания по дифференциальной эпидемиологической и серологической диагностике клещевого энцефалита и омской геморрагической лихорадки. — Омск, 1972. — 10 с.
3. Методические указания по клинике, лечению, лабораторной диагностике, эпидемиологии и

профилактике (специфической и неспецифической) клещевого энцефалита. — М., 1981. — 48 с.
4. Выявление противомозговых антител с помощью метода микропреципитации по Уанье. — Омск, 1979. — 10 с.
5. Метод торможения миграции лимфоидных клеток в агаровой среде как диагностический тест при клещевом энцефалите и других флавивирусных нейроинфекциях. — Омск, 1978. — 10 с.
6. Тактика мероприятий по профилактике клещевого энцефалита, лептоспироза и бешенства в зоне строительства Байкало-Амурской магистрали. — Омск, 1979. — 19 с.
7. Индикация вируса клещевого энцефалита иммуноферментным методом: метод. реком. — Омск, 1986. — 12 с.
8. Клиника, диагностика, лечение клещевого энцефалита: метод. реком. — Омск, 1985. — 29 с.
9. Методы стимуляции репродукции арбовирусов в клеточных культурах и повышения активности антигенных препаратов: метод. реком. — Омск, 1985. — 37 с.
10. Вирусологические исследования отдельных экземпляров иксодовых клещей с использованием методов микроанализа: метод. реком. — М., 1986. — 16 с.
11. Ранняя диагностика клещевого энцефалита иммуноферментным методом (определение IgM антител): метод. реком. — М., 1986. — 8 с.
12. Методы расчета основных зоолого-паразитологических индексов, применяемых при работе в природных очагах инфекций: метод. реком. — Омск, 1990. — 11 с.
13. Тактика лечения больных клещевым энцефалитом биологически активными препаратами этиотропного действия: метод. реком. — Омск, 1997. — 7 с.
14. Методы изучения клеточного иммунитета и тактика их применения для диагностики клещевого энцефалита: метод. реком. — Омск, 1997. — 23 с.
15. Молекулярная гибридизация нуклеиновых кислот как метод быстрой диагностики клещевого энцефалита: информ.-метод. письмо. — Омск, 1992. — 27 с.
16. Иммунопатогенез и морфогенез инфекционного и вакцинального процессов при клещевом энцефалите: пособие для врачей. — Омск, 2004. — 31 с.

Патенты на изобретения по проблеме КЭ:

1. № 2133964 «Способ дифференциальной диагностики омской геморрагической лихорадки и клещевого энцефалита». Зарегистрирован 27.07.99 г.
2. № 2061959 «Набор для дифференциальной диагностики омской геморрагической лихорадки и клещевого энцефалита». Зарегистрирован 27.07.96 г.
3. № 2076528 «Штамм вируса омской геморрагической лихорадки для приготовления диагностических препаратов». Зарегистрирован 27.03.97 г.
4. № 2057811 «Набор для идентификации флавивирусов». Зарегистрирован 10.04.96 г.
5. № 2070935 «Набор для идентификации вируса Лангат». Зарегистрирован 27.12.96 г.
6. № 2062470 «Способ диагностики клещевого энцефалита». Зарегистрирован 20.07.96 г.
7. № 2016897 «Способ очистки и концентрации комплементсвязывающего антигена вируса клещевого энцефалита». Зарегистрирован 30.07.94 г.
8. Свидетельство № 1494721 на изобретение «Способ профилактики клещевого энцефалита». Зарегистрировано 15.03.89 г.
9. Свидетельство № 1378112 на изобретение «Способ получения диагностикума клещевого энцефалита». Зарегистрировано 01.11.87 г.
10. Авторское свидетельство № 1827633 на изобретение «Способ прогнозирования тяжести течения клещевого энцефалита». Зарегистрировано 13.10.92 г.
11. Заявление № 2007119527/13 (021279) о выдаче патента на изобретение «Штамм вируса клещевого энцефалита (tick-borne encephalitis) семейства Flaviviridae, рода Flavivirus, используемый для приготовления диагностических препаратов». Уведомление о положительном результате формальной экспертизы от 27.06.2007 г.

С учетом сложившейся эпидемической ситуации, в настоящее время для решения вопросов эффективного снижения заболеваемости КЭ необходима разработка и финансирование постоянно действующей научно-практической программы. При этом основные усилия по профилактике этой инфекции следует сосредоточить в пределах Уральского, Западно-Сибирского, Восточно-Сибирского и Дальневосточного регионов, делая особый акцент на защите городского населения ряда крупных городов (Пермь, Новосибирск, Екатеринбург, Томск, города Кузбасса и др.), а также детского населения, особенно сельского.

На всех административных территориях, неблагополучных по КЭ, необходимо существенно увеличить объемы вакцинопрофилактики, оптимизировав ее планы с учетом максимального охвата угрожаемых контингентов, включая таковые и среди жителей городов, широко применять новейшие репелленты, продолжить разработку эффективных и максимально безвредных акарицидов, обучать население мерам индивидуальной защиты от клещей.

Прогрессу в деле борьбы с клещевым энцефалитом призвана способствовать программа эпидемиологического надзора за этой инфекцией.

Основными **задачами этой программы** являются:

- оценка территориального и временного распределения заболеваемости населения клещевым энцефалитом;
- оценка социальной значимости заболеваемости населения клещевым энцефалитом;
- выявление контингентов населения, подверженных реальному риску заражения клещевым энцефалитом, и градация их по степени риска;
- определение природных и социальных факторов, обуславливающих степень риска заражения клещевым энцефалитом;
- эпидемиологическое районирование эндемичных по клещевому энцефалиту территорий по степени риска заражения;
- обоснование дифференцированной системы профилактических мероприятий для отдельных эпидемиологических зон в пределах эндемичной по КЭ территории;
- мониторинг популяций вируса КЭ;
- специфическая лабораторная диагностика КЭ,
- оценка эффективности профилактических мероприятий с целью их своевременной корректировки;
- обоснование текущих и долгосрочных прогнозов интенсивности эпизоотического и эпидемиологического процессов в очагах КЭ с целью оптимизации стратегии и тактики борьбы с этой инфекцией.

По актуальным аспектам эпидемиологии, лабораторной диагностики, клиники, профилактики КЭ научными сотрудниками института защищены 33 диссертации, в том числе 9 докторских, 24 кандидатских.

Современный подход к эпидемиологии, диагностике и профилактике КЭ должен учитывать сочетанность природных очагов этой болезни и других клещевых инфекций, прежде всего иксодовых клещевых боррелиозов, клещевых риккетсиозов, эрлихиозов, анаплазмозов и др., и связанную с этим микстпатологию у населения. В этом направлении также проведены многолетние исследования [12], в результате которых отработан алгоритм лабораторной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ястребов, В.К. Клещевой энцефалит в Сибири: эпидемиология, сочетанность природных очагов /Ястребов В.К. //Бюлл. СО РАМН. – 2007. – № 4. – С. 89-93.
2. Закоркина, Т.Н. Вирусологическая характеристика очагов клещевого энцефалита в Омской области /Т.Н. Закоркина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 1958.
3. Корнилова, Г.В. История изучения зооантропонозов Сибири в Омском институте природноочаговых инфекций /Корнилова Г.В. //Природноочаговые болезни в Сибири (эпидемиология и профилактика). – Л., 1977. – С. 4-7.
4. Субботина, Л.С. Проблема клещевого энцефалита в Сибири /Субботина Л.С. //Тез. докл. сессии СО РАМН. – 1979. – С. 22-23.
5. Чудинов, П.М. Устойчивость и длительность эпидемиологического эффекта комплексных профилактических мероприятий против клещевого энцефалита, проводимых в Новосибирской области /Чудинов П.М. //Вопросы медицинской вирусологии: Тез. докл. конф. – М.., 1975. – С. 370-371.
6. Принципы и критерии оценки эпидемиологической опасности эндемичных по клещевому энцефалиту территорий //Природноочаговые болезни человека. – Омск, 1985. – С. 19-28.
7. Молекулярная гибридизация нуклеиновых кислот как метод быстрой диагностики клещевого энцефалита: информ.-метод. письмо. – Омск, 1992. – 27 с.
8. Наволокин, О.В. Иммуноферментный анализ при изучении клещевого энцефалита /О.В. Наволокин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1987. – 17 с.
9. Пеньевская, Н.А. Индикация вируса клещевого энцефалита в присосавшихся переносчиках как основа оценки риска заражения людей и совершенствования тактики экстренной профилактики /Н.А. Пеньевская: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989. – 23 с.
10. Кветкова, Э.А. Иммуногенез и морфогенез инфекционного и вакцинального процессов при клещевом энцефалите: пособие для врачей /Кветкова Э.А. – Омск. 2004. – 32 с.
11. Якименко, В.В. Экологические предпосылки гетерогенности популяций хантавирусов и вирусов комплекса клещевого энцефалита в Западной Сибири /В.В. Якименко: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. – М., 2004. – 42 с.
12. Рудакова, С.А. Иксодовые клещевые боррелиозы в сочетанных природных очагах трансмиссивных инфекций Западной Сибири /С.А. Рудакова: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Омск, 2007.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СУББОТИН А.В.
ЭТАПЫ ИЗУЧЕНИЯ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ 3

БАРАНОВА Н.С., НИЗОВЦЕВА Л.А., СПИРИН Н.Н., КРОТОВА Н.Ю.
ЛЕЧЕНИЕ ПОЗДНИХ ФОРМ НЕЙРОБОРРЕЛИОЗА 6

БАХВАЛОВА В.Н., ПОТАПОВА О.Ф., ПАНОВ В.В., МОРОЗОВА О.В.
ПЕРЕДАЧА ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ПОТОМСТВУ
КРАСНОЙ ПОЛЕВКИ CLETHRIONOMYS RUTILUS SCHREBER 7

БЕДАРЕВА Т.Ю., ПОПОННИКОВА Т.В., ДОБЛЕР Г. (DOBLER G.), ХУФЕРТ Ф. (HUFERT F.), ГАЛИЕВА Г.Ю., ВАХРАМЕЕВА Т.Н.
ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ 13

БЕДАРЕВА Т.Ю., ПОПОННИКОВА Т.В., БАРДАНОВА В.С.
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 И РЕЦЕПТОРНОГО
АНТАГОНИСТА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 ПРИ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ 19

БЕЗРУКОВА (ГАМОВА) Е.Г., ПОГОДИНА В.В., ЛЕВИНА Л.С., КАРАНЬ Л.С., МАЛЕНКО Г.В.
ИЗУЧЕНИЕ ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ БОЛЕЗНИ 21

БРОКЕР М., КОЛЛАРИЧ Г.
ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕ УКУСА КЛЕЩА В ЭНДЕМИЧНЫХ ПО КЛЕЩЕВОМУ ЭНЦЕФАЛИТУ РЕГИОНАХ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ПОСТЭКСПОЗИЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ (ОБЗОР) 29

БЫКОВА Л.П., ГОДОВАЛОВ А.П, ЗОТОВ А.В., КУЗЯЕВ Р.З.
ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА . . .37

ГАЛИЕВА Г.Ю., ПОПОННИКОВА Т.В., ДОБЛЕР Г (DOBLER G.), ХУФЕРТ Ф. (HUFERT F.)
КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ
ЕНОЛАЗЫ И БЕЛКА NS-100 ПРИ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ 39

ДОБЛЕР Г. (DOBLER G.), ПОПОННИКОВА Т.В.
ЗНАЧЕНИЕ АРБОВИРУСОВ И ДРУГИХ ТРАНСМИССИВНЫХ И ЗООНОЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ
В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ В ЗАПАДНОЙ СИБИРИ 44

ДОБЛЕР Г. (DOBLER G.), ХУФЕРТ Ф.(HUFERT F.)
ИЗУЧЕНИЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ПРОЕКТЕ «АРБОВИРУСЫ» 49

ЖУКОВА Н.Г., ЛУКАШОВА Л.В., ДОБКИНА М.Н., ЛЕПЕХИН А.В.
КЛАССИФИКАЦИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА 53

ЖУКОВА Н.Г., ПОЛТОРАЦКАЯ Т.М., ЛУКАШОВА Л.В., ШИХИН А.В.,
ТОПОВСКАЯ Е.Н., МЕЛЕХОВА Н.В., ПАНКИНА Т.М., УДИНЦЕВА И.Н.
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ТЕРРИТОРИИ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ . .59

ЗЕНТ О., БАНЗХОФФ А., ГИЛБЕРТ А.К., МЕРИСТЕ С., СЛУЖЕВСКИЙ В., ВИТТЕРМАНН Ч.
БЕЗОПАСНОСТЬ, ИММУНОГЕННОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ НОВОЙ ДЕТСКОЙ ВАКЦИНЫ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА, НЕ СОДЕРЖАЩЕЙ ПРОТЕИНОВЫХ СТАБИЛИЗАТОРОВ . .65

ЗУЕВА Л.Е.
РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ С КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ
Г. ОСИННИКИ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2000-2007 ГГ. 74

ИЛЬИНСКИХ Е.Н., ИЛЬИНСКИХ И.Н., ЛЕПЕХИН А.В.
ПЕРВЫЕ СЛУЧАИ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА В ТОМСКЕ 75

ИЛЬИНСКИХ Е.Н., ИЛЬИНСКИХ Н.Н.
ИЗУЧЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИОННОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ
МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ
ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ И ГРАНУЛОЦИТАРНЫМ ЭРЛИХИОЗОМ ЧЕЛОВЕКА 77

КАРАВАЕВА М.О., ОБИДИНА О.В.
ТЕЧЕНИЕ МЕНИНГЕАЛЬНОЙ ФОРМЫ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ 79

КОЗЛОВСКИЙ М.М., БЕНЗЕЛЬ Л.В., ЛОЗИНСКИЙ И.Н., ФЕДОРУК В.И., ДРУЛЬ О.С., СОРОНОВИЧ И.И., РОГОЧИЙ Е.Г., БЕНЗЕЛЬ И.Л., ГОЛОВАЦКАЯ Ж.Е.
ВЛИЯНИЕ НОВЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА 83

КРОПОТКИНА Е.А., ВЛАСОВА Е.В., ЖУКОВА Н.Г., ПОЛТОРАЦКАЯ Т.Н., АНТЫКОВА Л.П., ЧУМАЧЕНКО И.Г., ЛЕСНИКОВА Л.В., ПЯТОВСКАЯ А.А., ХУДОЛЕЙ В.Н.
МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ЙОДАНТИПИРИН ДЛЯ ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА 85

КРОТОВА Н.Ю., БАРАНОВ А.А., КУДАШКИНА А.С., БАРАНОВА Н.С., ВВЕДЕНСКАЯ Э.В.
ПОРАЖЕНИЕ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ, КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЛАЙМБОРРЕЛИОЗА 87

КУЗНЕЦОВА Т.И., ФРИЗЕН В.И., КОРЕНБЕРГ Э.И., ВОРОБЬЕВА Н.Н.
ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ВОЗМОЖНОЙ АССОЦИАЦИИ МНС II КЛАССА И НЕЙРОБОРРЕЛИОЗА 88

ЛЕОНОВА Г.Н., ПАВЛЕНКО Е.В.
ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИТЕЛ У ЛИЦ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА 90

ЛУКАШОВА Л.В., ЛЕПЕХИН А.В., ЖУКОВА Н.Г., БОРТНИКОВА А.М., СТАХЕЕВА М.Н., БАБЫШКИНА Н.Н., ЧЕРДЫНЦЕВА Н.В., ТЯЖЕВА Ю.В.
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И МОДУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ С ФОНОВЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ОПИСТОРХОЗОМ . . .94

ЛУКАШОВА Л.В., БОРТНИКОВА А.М., ЖУКОВА Н.Г., ЛЕПЕХИН А.В., КОЩЕВЕЦ Е.С., КАРПОВА М.Р., ОДИНЦОВА Л.Н., ТЯЖЕВА Ю.В., ЧЕРНЫШОВА Н.П.
СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРООКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ С ФОНОВЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ОПИСТОРХОЗОМ . . .101

МАРХИНИНА Е.Н., ЭТЕНКО Д.А., ФИЛИМОНОВА А.С., СМИРНОВ В.Д.
ИЗМЕНЕНИЯ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ МЕНИНГЕАЛЬНОЙ ФОРМЕ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА 103

МИРОНОВ И.Л., ШАМУРОВ Ю.С.
КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ 105

МИШАЕВА Н.П., ЕФРЕМОВА Г.А., ВОЛОДКОВИЧ О.И., СЕМИЖОН О.А., ВЕЛЬГИН С.О.
КЛЕЩЕВЫЕ НЕЙРОИНФЕКЦИИ В БЕЛАРУСИ 109

ПАВЛЕНКО Е.В., ЛЕОНОВА Г.Н.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИММУННОГО ОТВЕТА У ЛИЦ, ПРИВИТЫХ СОВРЕМЕННЫМИ ВАКЦИНАМИ ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА 112

ПЕРШИНА С.А., ЧЕРЕПОВА О.В.
ИЗМЕНЕНИЕ РЕОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ В ОСТРОЙ СТАДИИ 114

ПИНЕВИЧ О.С., ПОПОННИКОВА Т.В., ВАХРАМЕЕВА Т.Н., БЕДАРЕВА Т.Ю., ГАЛИЕВА Г.Ю., БАРДАНОВА В.С., ЗИНЧУК В.Г., МУН С.А.
РЕЗУЛЬТАТЫ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ КЛЕЩЕВЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ 116

ПОЗДЕЕВА О.С., ЧУРАКОВА А.В., МОХОВА О.Г., КОМИССАРОВА М.М., ЕРМОЛАЕВА И.Ю., ГАЛИМУЛЛИНА Н.Н., КУЗЬМИНА Н.Г., ГУБИНА С.В.
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИРУСНОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКИ 118

ПОПОННИКОВА Т.В., ВАХРАМЕЕВА Т.Н., ГАЛИЕВА Г.Ю.
ИЗМЕНЕНИЯ КИСЛОРОДЗАВИСИМОЙ БИОЦИДНОСТИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПРИ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА У ДЕТЕЙ 121

РОМАНОВА А.Н., БОГАЙЧУК В.Н.
КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ У ДЕТЕЙ НА ЮЖНОМ УРАЛЕ (ПО МАТЕРИАЛАМ КЛИНИКИ НЕЙРОИНФЕКЦИИ) . .126

РУДАКОВ Н.В.
НОВЫЕ И ВОЗВРАЩАЮЩИЕСЯ ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫЕ ИНФЕКЦИИ
И ПРОБЛЕМЫ ЭНДОЦИТОБИОЗА КЛЕЩЕВЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ 129

РУДАКОВА С.А.
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ
ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ИКСОДОВЫМИ КЛЕЩАМИ В ЗАПАДНОЙ СИБИРИ 134

САДОВНИКОВА Т.Ю., ЗАХАРЫЧЕВА Т.А., ВОРОНКОВА Г.М.
КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ У ДЕТЕЙ – ЖИТЕЛЕЙ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ 136

САМАРОВ М.Н., ВОРОБЬЕВА Н.Н., МЕРЗЛОВА Н.Б.
МИКСТ-ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ИКСОДОВЫМИ КЛЕЩАМИ, У ДЕТЕЙ ПЕРМСКОГО КРАЯ 138

САМОЙЛЕНКО И.Е., FOURNIER P.–E., МАЛЬКОВА М.Г., ТАНЦЕВ А.К., RAOULT D., РУДАКОВ Н.В.
РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА ДНК БАРТОНЕЛЛ В ОРГАНАХ
МЕЛКИХ ДИКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ 140

СОКОЛОВ В.М., МИНАКОВ Е.С., СУББОТИН А.В., ДРОЗДОВА О.М.
ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕР ПРОФИЛАКТИКИ НА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКУЮ СИТУАЦИЮ
В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ БОРЬБЫ С КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ 143

СУББОТИН А.В., АРЕФЬЕВА Е.Г., СЕМЕНОВ В.А., ГЛУШКОВ А.Н., СОКОЛОВ В.М., КОРОТКЕВИЧ Н.А., КРАВЧЕНКО Т.Ф.
К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА
ПОД «МАСКОЙ» РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТЫ) 145

СУББОТИН А.В., СЕМЕНОВ В.А., АРЕФЬЕВА Е.Г., КОРОТКЕВИЧ Н.А., ЕРШОВА О.П., ЛОБАНОВА А.А.
ХРОНИЧЕСКИЙ КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 149

УДИНЦЕВА И.Н., ЧЕЧИНА О.Е., ЖУКОВА Н.Г., ЛУКАШОВА Л.В., РЯЗАНЦЕВА Н.В., ПОПОНИНА А.М.,
МАЛЫШЕВА Л.А., БАРТФЕЛЬД Н.Н., КЕМЕРОВА З.С., БИКТАСОВА А.К., САЗОНОВА Е.В.
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА 152

УДИНЦЕВА И.Н., ЧЕЧИНА О.Е., ЖУКОВА Н.Г., ЛУКАШОВА Л.В., РЯЗАНЦЕВА Н.В.,
ПОПОНИНА А.М., БАРТФЕЛЬД Н.Н., МАЛЫШЕВА Л.А., КЕМЕРОВА З.С.
ПАНАВИР – НОВОЕ В ЭТИОТРОПНОМ ЛЕЧЕНИИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА 157

ФРОЛОВА Т.В., ПОГОДИНА В.В., ФРОЛОВА М.П., СОБОЛЕВ С.Г., ЗАПУСКАЛОВА О.Б.,
ФЕДОРОВА И.М., ВАЛИКОВА Т.А., НОВИЦКИЙ Б.В., ВАСИЛЬЕВА О.А.
СЕРОНЕГАТИВНАЯ ФОРМА ПЕРВИЧНО-ПРОГРЕДИЕНТНОГО
(СПОНТАННО-ПРОГРЕДИЕНТНОГО) ХРОНИЧЕСКОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА 159

ХАЗОВА Т.Г., ДАНЧУК Г.М.
ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ИКСОДОВЫМИ КЛЕЩАМИ В ЮЖНЫХ РАЙОНАХ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ . .163

ХОРОШИЛОВА Л.С.
ВЛИЯНИЕ ЧРЕЗВЫЧАЙНОЙ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В КУЗБАССЕ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ 169

ХУДОЛЕЙ В.Н., САРАТИКОВ А.С., ЛЕПЕХИН А.В., ЯРОВСКАЯ В.Е., ЕВСТРОПОВ А.Н., ПОМОГАЕВА А.Д.,
МЕЗЕНЦЕВА М.В., ЕРШОВ Ф.И., ЖУКОВА Н.Г., АНТЫКОВА Л.П., ЧУМАЧЕНКО И.Г., ЗАМЯТИНА Е.В.
НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ 175

ШАБАЛДИНА Е.В., СУББОТИН А.В., ШАБАЛДИН А.В.
ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОХЛЕО-ВЕСТИБУЛЯРНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ 179

ШИХИН А.В., МАРАКУЛИН В.П., ПАНКИНА Т.М., РЕДЬКИНА Н.В., ПОЛТОРАЦКАЯ Т.Н.
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫМ
ИНФЕКЦИЯМ НА ТЕРРИТОРИИ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ 182

ЯСТРЕБОВ В.К.
ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ
КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ОМСКОМ НИИ ПРИРОДНООЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЙ 184